MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU"



T. HOLBAN, GH. PLĂCINTĂ, S. COJOCARU, L. IAROVOI, V. CEBOTĂRESCU

Infecția cu HIV

ETIOLOGIE • PATOGENIE • TABLOU CLINIC DIAGNOSTIC • TRATAMENT

GHID PRACTIC LA DISCIPLINA
BOLI INFECȚIOASE
PENTRU STUDENȚII FACULTĂȚII MEDICINĂ

pqs
we act today for tomorrow's future!

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIŢANU"



T. Holban, Gh. Plăcintă, S. Cojocaru, L. Iarovoi, V. Cebotărescu

INFECŢIA CU HIV

ETIOLOGIE • PATOGENIE • TABLOU CLINIC DIAGNOSTIC • TRATAMENT

Ghid practic la disciplina
BOLI INFECŢIOASE
pentru studenţii facultăţii de medicină



Chişinău, 2011

Ghidul practic la disciplina *Boli infecţioase* „Infecţia cu HIV: etiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament" a fost elaborat în cadrul Proiectului „Reducerea impactului infecţiei HIV în Republica Moldova", finanţat de Fondul Global de Combatere a SIDA, Tuberculozei şi Malariei, Runda 8 şi implementat de Centrul pentru Politici şi Analize în Sănătate (Centrul PAS).

Conţinuturile propuse vor servi ca suport de referinţă pentru studenţii facultăţii ***Medicină*** a ***Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu".*** Suportul de curs constituie o sinteză a materialelor selectate din surse bibliografice actuale şi include informaţii cu referire la etiopatogenia, epidemiologia infecţiei cu HIV, manifestările clinice, particularităţile infecţiei HIV în sarcină şi la copii, principiile de diagnostic, tratamentul şi îngrijirea bolnavilor cu SIDA.

Ghidul a fost discutat la şedinţa Comisiei Metodice Departamentale de profil în domeniul bolilor infecţioase, epidemiologie şi microbiologie, Proces-verbal nr. 3 din 22.12.2010.

Recomandat pentru editare de Consiliul Metodic Central al Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Proces verbal Nr. 3 din 18.04.2011.

Infecţia cu HIV : Etiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament : Ghid practic la disciplina "Boli infecţioase" pentru studenţii fac. medicină / Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu". – Ch. : "Imprint Star" SRL, 2011. – 100 p.
1005 ex.

ISBN 978-9975-4137-3-2.

CZU: 616.98:578.828HIV-07(036)
I-52

SUMAR

1. ACTUALITATE

Infecţia cu HIV reprezintă o pandemie a sec.XX–XXI, calificată drept un cataclism medical şi un fenomen unical prin viteza sa de răspândire şi prin gravitatea urmărilor. SIDA (Sindromul de Imunodeficienţă Dobândită) a fost raportat pentru prima dată în SUA în 1981 în Los Angeles şi New York, la un grup de bărbaţi la care s-a produs o epidemie de Pneumonie cu Pneumocystis Carini şi sarcom Kaposi în condiţiile unei aparente stări de sănătate. Infecţia HIV/SIDA într-un termen relativ scurt, a căpătat o răspândire pandemică, devenind o problemă de ordin global, afectând toate continentele şi ţările globului pământesc.

Pandemia HIV/SIDA continuă să prezinte un pericol real pentru omenire, cauzând prejudicii morale, sociale şi economice. Infecţia cu HIV este apreciată de către experţii OMS drept o epidemie globalizată. Infecţia HIV afectează cel mai rapid populaţia tânără şi fertilă. Dintre toate persoanele HIV infectate la nivel mondial, circa 60% revin grupului cu vârsta cuprinsă între 15 şi 39 ani. Conform datelor publicate recent de UNAIDS, anual la nivel mondial sunt detectate circa 3 mln de persoane. Zilnic sunt înregistrate circa 6800 de persoane nou infectate cu HIV, totodată, circa 5700 de persoane decedează de maladiile asociate SIDA. Astfel, la fiecare două persoane supuse tratamentului ARV le revin cinci persoane nou infectate. Au decedat de HIV/SIDA de la declanşarea pandemiei circa 25 de milioane de persoane. Epidemia HIV/SIDA este concentrată prevalent în ţările în curs de dezvoltare, circa 90% din persoanele infectate provenind din astfel de state. Cele mai afectate ţări sunt situate pe continentul african, în special în partea lui de Sud. Actualmente în Africa trăiesc circa 70% din numărul total al populaţiei infectate cu HIV. Africa la Sud de Sahara reprezintă epicentrul pandemiei HIV/SIDA.

O particularitate caracteristică pentru pandemia HIV/SIDA din ultimii ani este creşterea într-un ritm vertiginos a numărului de persoane afectate în ţările Europei de Est şi în cele ale Asiei Centrale. În această zonă numărul persoanelor infectate cu HIV înregistrate oficial în anul 2007 a sporit cu 154% faţă de anul 2001. Un fapt îngrijorător este că peste 80% din numărul total de persoane infectate sau bolnave în aceste regiuni au vârstă de până la 30 ani (în ţările Europei de Vest cota acestui grup constituie 30%). Transmiterea heterosexuală reprezintă modul principal de răspândire a infecţiei HIV la nivel mondial, fiind detectat în circa 85% dintre cazuri. Totodată, circa 1/3 din toate cazurile noi de infecţie HIV înregistrate anual la nivel mondial sunt rezultatul utilizării drogurilor injectabile, majoritatea lor fiind înregistrate în Europa de Est şi în Asia de Sud-Est. Combinarea utilizării drogurilor injectabile şi practicarea relaţiilor sexuale neprotejate favorizează răspândirea epidemiei HIV/SIDA în mai multe state ale Asiei.

Numărul de cazuri de infecţie HIV estimate în prezent printre adulţii din toată lumea este de aproximativ 35,7 milioane. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) estimează că aproximativ 2,6 milioane de copii infectaţi HIV s-au născut de la începutul acestei pandemii şi aproximativ jumătate dintre aceştia au dezvoltat SIDA şi au murit. Epidemia HIV a apărut în valuri în diferite regiuni ale lumii, fiecare val având ceva diferit în caracteristicile sale în funcţie de datele demografice ale ţării şi ale regiunii în cauză, precum şi de momentul pătrunderii HIV în rândurile populaţiei. De notat este faptul că diferitele subtipuri de tulpini HIV-l au prevalenţe diferite în regiuni diferite ale lumii. Deşi epidemia a fost pentru prima dată recunoscută în SUA şi imediat după aceea în Europa de Est, foarte probabil că ea a apărut în Africa subsahariană. Numărul anual de cazuri noi de SIDA a atins cota maximă, aceasta menţinându-se în America de Nord şi Europa Estică. Africa subsahariană a fost în deosebi devastată de epidemie cu o prevalenţă a infecţiei dublă în multe oraşe. Într-adevar, în câteva ţări din Africa subsahariană, cum ar fi Uganda, datele disponibile de seroprevalenţă indică faptul că mai mult de 10% din întreaga populaţie ar putea fi infectată, cu o prevalenţă mult mai mare în marile centre comerciale. Deşi epidemia în ţările asiatice, în special India şi Thailanda, a apărut oarecum întârziat faţă de cea din zona africană, numărul noilor cazuri din regiune creşte rapid, astfel încât amplitudinea epidemiei este preconizată să o depaşească în secolul al XXI-lea pe cea din Africa subsahariană.

Infecţia HIV prezintă o prioritate de sănătate publică pentru Republica Moldova. La 1 iunie 2010 au fost înregistrate cumulativ 5999 de persoane infectate cu virusul HIV, inclusiv 1891 în localităţile de Est. În anul 2009 se atestă o scădere neesenţială a numărului de cazuri noi înregistrate – 704 (17,12 la 100000 de persoane) în comparaţie cu 795 în anul 2008 (19,27 respectiv) Răspândirea infecţiei HIV are loc în toate unităţile administrativ-teritoriale, cu o rată diferită a prevalenţei. Cea mai înaltă prevalenţă cumulativă la 100000 de persoane se înregistrează în municipiile: Bălţi – 804,86, Chişinău – 135,86; raioanele: Glodeni – 141,49, Basarabeasca – 122,03, Sîngerei – 109,69. În localităţile de Est prevalenţa infecţiei HIV este de 2,73 ori mai înaltă comparativ cu localităţile din dreapta Nistrului, constituind 453,59 în or. Tiraspol, 531,49 – în raionul Rîbniţa.

Infecţia HIV se înregistrează în rândul persoanelor tinere, apte de muncă, sexual active, astfel 86,02% din numărul total de persoane depistate sunt cuprinse în grupul de vârstă 15-39 ani, 23,77% – în rândurile segmentului de vârstă 20-24 ani şi 24,99% – la cei cu vârsta între 25 şi 29 de ani.

Se menţine la un nivel înalt transmiterea heterosexuală a infecţiei HIV (81,25%), creşterea ponderii cazurilor noi în rândul populaţiei rurale (34,9%), în rândul migranţilor (34%) şi reducerea ponderii cazurilor noi în rândul UDI. Anual se înregistrează circa 80 de cazuri noi de infecţie HIV în

rândurile femeilor gravide. În perioada anilor 1989-2009 maladia SIDA a fost diagnosticată la 887 de persoane. În perioada 1987–2009, pe malul drept au decedat circa 500 de persoane cu HIV/SIDA. Pe malul stâng, în perioada 1989–2009 au decedat 490 de persoane cu HIV. Din maladiile SIDA indicatoare se înregistrează mai frecvent tuberculoza – 482 de persoane (54,34% din numărul total de bolnavi de SIDA).

Actualmente, povara infecţiei HIV se răsfrânge atât asupra bărbaţilor, cât şi asupra femeilor. Situaţia s-a schimbat, într-o anumită măsură, după trecerea de la o epidemie transmisă pe calea injectării drogurilor în anii 1990-2001 (în majoritatea cazurilor referindu-se la bărbaţi) la o epidemie cu transmitere preponderent pe cale sexuală.

Numărul de cazuri de infecţie cu HIV raportat în lume este mult subestimat faţă de prevalenţa reală, în special datorită mecanismelor de raportare dificile în unele ţări în curs de dezvoltare. Modul preponderent de transmitere a infecţiei cu HIV în lume este reprezentat fără nici o îndoială de raporturile heterosexuale; acest lucru este adevărat în special pentru ţările în curs de dezvoltare, unde numărul bărbaţilor infectaţi este aproximativ egal cu cel al femeilor infectate. Ţări, cum sunt cele din Africa subsahariană, cu un mod de transmitere predominant heterosexual, au fost etichetate de către OMS drept ţări cu pattern II, în plan opozitiv, ţările cu pattern I sunt acelea în care marea majoritate a cazurilor vizează bărbaţii ce fac sex cu alţi bărbaţi ori utilizatorii de droguri injectabile. Iniţial, SUA şi Canada şi majoritatea ţărilor din America de Sud, Europa Estică, Scandinavia, Australia şi Noua Zeelandă erau în mod clar ţări cu pattern I. Totuşi, în cele mai multe dintre aceste ţări, inclusiv SUA, patternul se modifică gradual, cu o creştere a proporţiilor de noi cazuri în rândul heterosexualilor. Ţările cu pattern III sunt acelea în care există relativ puţine cazuri de infecţie HIV/SIDA şi majoritatea indivizilor infectaţi au avut contact cu indivizi provenind din ţările cu pattern I şi II. Un indicator frapant al răspândirii epidemiei este faptul că, numai cu câţiva ani în urmă India şi Thailanda, de rând cu alte ţări asiatice, cu ţările din Europa de Est, din Africa de Nord şi din Orientul Mijlociu, precum şi câteva ţări din Pacific erau considerate ca având pattern III. Atât India, cât şi Thailanda, au evoluat rapid în ţări cu pattern II. Dacă programele educaţionale şi de modificare a modului de viaţă eşuează şi în alte ţări cu pattern III, nu există nici o îndoială că multe dintre acestea vor evolua spre pattern I sau II.

1.1 Obiective didactice:

La sfârşitul cursurilor şi seminarelor studentul trebuie:

- □ să prezinte actualitatea şi caracteristicele epidemiologice ale infecţiei HIV/SIDA;

- să explice etiopatogenia infecţiei cu HIV şi corelaţia acesteia cu evoluţia şi cu principiile terapeutice;
- să expună modificările imunologice în infecţia cu HIV şi impactul acestora în diagnosticul, clasificarea şi monitorizarea evoluţiei şi tratamentului antiretroviral;
- să cunoască metodele de diagnostic a infecţiei cu HIV şi indicaţiile lor în funcţie de stadiul maladiei;
- să explice clasificarea clinico-imunologică a infecţiei HIV la adult şi corelaţia categoriilor cu prognosticul, cu evoluţia şi cu tratamentul maladiei;
- să poată încadra clinico-imunologic un caz de infecţie cu HIVsau boala SIDA la adult;
- să cunoască particularităţile epidemiologice, diagnostice, clinico-evolutive şi terapeutice ale infecţiei cu HIV la copii;
- să prezinte principiile tratamentului antiretroviral la pacienţii cu HIV şi la bolnavii cu SIDA, clasificarea şi mecanismul de acţiune a preparatelor antiretrovirale;
- să cunoască posibilităţile şi măsurile de prevenire a infecţiei HIV şi cele de control al pandemiei.

1.2 Plan de studii în cadrul disciplinei *Boli infecţioase*

Curs 1 (2 ore)
Infecţia cu HIV. Actualitate. Epidemiologie. Etiopatogenie. Clasificare şi evoluţie clinică. Sindrom retroviral acut. Diagnosticul de laborator al infecţiei cu HIV.

Curs 2 (2 ore)
Tabloul clinic în infecţia cu HIV. Infecţiile oportuniste. Manifestările oncologice şi psihoneurologice. Principiile tratamentului antiretroviral al pacienţilor cu HIV şi al bolnavilor cu SIDA.

Seminar 1 (2 ore)
Infecţia cu HIV. Etiopatogenie. Diagnosticul de laborator.

Seminar 2 (3 ore)
Clasificare şi evoluţie clinică în infecţia cu HIV. Sindrom retroviral acut. Evaluarea bolnavului cu infecţia HIV.

Seminar 3 (3 ore)

Infecţii oportuniste. Manifestări oncologice şi psihoneurologice la pacienţii cu HIV şi bolnavii cu SIDA. Principalele repere diagnostice (clinice şi de laborator). Principii de tratament.

Seminar 4 (2 ore)

Principiile tratamentului antiretroviral la pacienţii cu HIV şi la bolnavii cu SIDA. Profilaxia transmiterii materno-fetale. Monitorizarea tratamentului. Aderenţa la tratament. Rolul echipei pluridisciplinare în acordarea asistenţei medicale bolnavilor cu HIV.

2. ETIOLOGIA INFECŢIEI CU HIV

Infecţia HIV este determinată de Virusul imunodeficienţei umane HIV (HIV - Human Immunodeficiency Virus), care face parte din familia *Retroviridae* (conţine fermentul Reverstranscriptaza), genul *Lentivirus.* Virusul HIV se subdivizează în două tipuri: HIV-1 şi HIV-2, care se deosebesc structural şi antigenic.

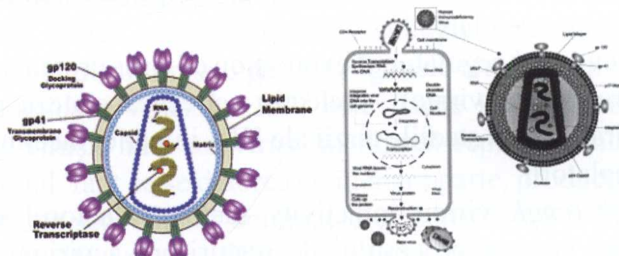
Istoric: Virusul imunodeficienţei umane a fost izolat şi descoperit în 1983 de Prof. Luc Montagnier şi colaboratorii săi din Institutul „Pasteur" din Franţa, de la pacienţii cu adenopatii axilare, inghinale şi cervicale, iar în 1984 Prof. Robert Gallo şi colaboratorii Laboratorului din Betsheda (SUA) au izolat acelaşi virus din limfocitele sângelui periferic de la bolnavii cu SIDA în stadii diferite ale bolii. Ambele virusuri izolate erau identice şi OMS în 1985 a aprobat denumirea unică de HIV (HIV - Human Immunodeficiency Virus) HIV-1 – cu repartiţie mondială şi HIV-2, limitată la Africa de Vest.

Structura virusului HIV:

Virionul matur reprezintă un virus complex cu formă sferică şi are un diametru de aproximativ 100 – 150 nm.

1. **Învelişul extern** este format din dublă membrană lipoproteică, în componenţa căreia intră proteinele membranare ale celulei în care s-a replicat virusul, inclusiv antigenii leucocitari umani (HLA) clasa 1 şi 2. Această membrană lipoproteică este străbătută (penetrată) de 72 spiculi externi glicoproteici. Fiecare spicul conţine 3 molecule de glicoproteină transmembranară gp41 şi 3 molecule de glicoproteină externă gp120. Moleculele gp120 se pot desprinde de la virus şi cu jetul sanguin pot pătrunde în ţesuturi, fapt important în patogeneza infecţiei HIV.
2. **Matricea** căptuşeşte virionul din interior şi conţine proteina matriceală p17.

3. **Capsida virală** are forma unui trunchi de con (icosaedrică). Capsida propriu-zisă este formată din aproximativ 2000 de copii de proteină p24. În capsidă se păstrează genomul viral diploid (alcătuit din 2 molecule ARN+ identice), complexul enzimatic (fermenţii – reverstranscriptaza (transcriptaza inversă), integraza, ribonucleaza şi proteaza) şi nucleoproteinele p7, p9, p6, proteinele Nef, Vif, Vpr.



Structura genomului virusului:

Genomul viral este alcătuit din 2 molecule de ARN identice (cu capacitate de integrare în nucleu sub formă de ADN proviral), ce conţin 9 gene, care codifică 15 proteine. Din cele 9 gene – 3 gene structurale, carateristice tuturor retrovirusurilor (codifică proteinele, care nemijlocit intră în structura virionului sau reprezintă fermenţi) şi 6 gene reglatorii (codifică proteinele reglatorii, necesare reproducerii virusului în celulă). În afară de aceste tipuri de gene în structura genomului virusului mai intră şi LTR (*engl.* Long Terminal Repeat – secvenţele repetitive terminale lungi – secvenţe de ADN care se repetă de sute şi mii de ori şi sunt folosite de către virusuri pentru încadrarea propriului genom în genomul celulei gazdă), iar în componenţa HIV-2 intră o genă suplimentară X.

Genele structurale:

1. Env (*engl.* envelope – anvelopă) – antigene tipospecifice, care codifică proteina precursor p160, clivată ulterior în glicoproteinele membranare gp41 şi gp120;
2. Gag (*engl.* group specific antigens – antigen grup-specific) – antigene grup-specifice, care codifică proteina p55, care reprezintă precursorul a 4 proteine interne ale virusului: **p24, p17** (proteina matriceală), **p6, p7.** Proteina p7 este legată de ARN-ul genomic viral şi este necesară la consolidarea virionului pentru încadrarea ARN-ului în nucleocapsidă. Proteina p6 asigură eliberarea virionilor din celula gazdă.
3. Pol (*engl.* polymerasae – polimeraza) – codifică sinteza a 4 enzime (fermenţi): **proteaza p10** (care distruge proteina precursor gag p55); **reverstranscriptaza (transcriptaza inversă) p66**; **ribonucleaza p15** (care eliberează molecula ARN din complexul lanţului complementar

ARN+ADN, ce se formează în procesul transcripţiei inverse); **integraza p31** (care asigură integrarea ADN-ului proviral în genomul celulei gazdă). Aceste 4 enzime sunt localizate în nucleocapsida virionului.

Genele reglatorii:

1. Tat (*engl.* transactivator of transcription – transactivatorul transcripţiei) – iniţiază transcripţia virală. Este unul din cei mai activi reglatori, care asigură intensificarea de 1000 ori a replicării virusului şi asigură expresia genelor celulare.
2. Rev (*engl.* regulator of expression of virus proteins – regulatorul expresiei proteinelor virale) – selectiv activează sinteza proteinelor structurale virale, iar în stadiile târzii ale HIV-infecţiei încetinesc sinteza proteinelor reglatorii.
3. Vif (*engl.* virion infectivity factor – factorul infectivităţii virale) – este necesar procesului de maturizare a virionilor şi suprimă efectul proteinelor inhibitorii ale celulei.
4. Nef (*engl.* negative regulatory factor – factorul reglatoriu negativ) – sporeşte infecţiozitatea virală, prin activarea T-limfocitelor şi inhibă sinteza receptorilor de clasa 1 ai Complexului major de histocompatibilitate (HLA). Gena Nef, la interacţiunea cu LTR, inhibă transcripţia genomilor virali, asigurând echilibrul între virus şi organism. Funcţia sincronă Tat şi Nef determină replicarea echilibrată a virusului, care nu duce la moartea celulei infectate de virus.
5. Vpr – asigură localizarea nucleară a genomului viral şi reţine celulele în faza G2 a ciclului celular.
6. Vpu – pentru HIV-1 şi Vpx – pentru HIV-2 – care asigură procesul de înmugurire a virionilor din celulă, preîntâmpinând cuplarea repetată a moleculelor sintetizate gp120 cu moleculele CD4+, localizate în reticulul endoplasmatic al celulei.

Tabel Structura antigenică:

Tipul antigenului	**HIV-1**	**HIV-2**
Grup-specific (gag)	p24	p26
Tipospecific (gp)	gp160, gp120, gp41	gp140, gp105, gp36

Heterogenitatea:

În baza secvenţelor în gena env HIV-1 este divizat în 3 grupuri: M (main), N (new), O (outlier).

– grupul M – majoritar, este dominant şi cuprinde virusurile cele mai răspândite, se divizează în 10 subtipuri (A-J), cu distribuire geografică diferită:

- Subtipul A – Rusia, Africa Centrală, Republica Moldova;
- Subtipul B – Europa, America de Nord;
- Subtipul C – India, Africa de Sud;
- Subtipul E – Thailanda;
- Subtipul F – America de Sud.

– grupul O şi N – în zone limitate şi sunt caracteristice pentru Africa de Vest.

Pentru HIV-2 sunt determinate 5 subtipuri.

Totodată, în toată lumea sunt determinate subtipuri recombinate, care conţin o parte din genele unui subtip şi o parte din genele altui subtip – A+B.

Variabilitatea genetică a virusului HIV este foarte înaltă, caracteristică distinctivă faţă de alţi viruşi. Nici un virus, în timpul replicării, nu produce virioni identici celui iniţial, fapt ce se datorează, în mare parte, productului genei env – gp120, variabilitatea secvenţelor aminoacidice constituind 5-20% pentru tulpinile unui subtip şi 25-35% pentru diferite subtipuri. În deosebi este variabil sectorul gp120, care alcătuieşte domeniul ansat, cunoscut sub denumirea de V3-buclă, format din 35 aminoacizi, pentru care se produc 80-95% din toţi anticorpii neutralizanţi.

Modificările frecvente în structura genetică duc la apariţia quasispeciilor, fapt ce măreşte virulenţa virusului şi diminuează eficienţa sistemului imun al gazdei.

Există tulpini cu rată replicativă:

- rapidă şi la titru înalt (rapid/high) – tulpini foarte infecţioase şi eficient replicative;
- redusă şi lentă, la titru scăzut (slow/low) – tulpini slab infecţioase şi slab replicative.

Viabilitatea virusului HIV

1. Sensibil în mediul exterior;
2. se distruge uşor la aplicarea dezinfectanţilor chimici cunoscuţi (hipoclorid de sodiu 0,5%, alcool etilic 70%, sol glutaraldehidă 1% etc);
3. sensibil la iradierea ultravioletă solară şi artificială, toate tipurile de iradiere ionizantă;
4. la uscarea plasmei la temperatura de 23-27°C activitatea virală se menţine 7 zile;
5. la 30°C se distruge peste 3 zile; la 55°C – peste 5 ore;
6. în mediul lichid la temperatura camerei activitatea se menţine până la 15 zile;
7. în plasma şi spermă congelată este viabil mulţi ani;
8. la 56°C se inactivează în 30 minute, la 70-80°C – în 10 minute;
9. la prelucrarea cu alcool etilic 70% se inactivează într-un minut.

3. PATOGENEZA INFECŢIEI HIV

Datorită faptului că viruşii sunt agenţi patogeni intracelulari, fiecare reprezentant are tropism faţă de un anumit tip de celule. Tropismul virusului este determinat de prezenţa receptorilor celulei ţintă pentru acest virus, precum şi abilitatea de a integra genomul său în genomul celulei gazdă. Funcţia de receptori este realizată de diferite structuri (liganzi): proteine, lipide, glucide componente ale proteinelor şi lipidelor. Liganzii sunt localizaţi pe membrana plasmatică şi îndeplinesc funcţiile esenţiale de susţinere a vieţii celulelor – pătrunderea în celulă a hormonilor, nutrienţilor, factorilor de creştere şi de reglementare etc.

Receptorii, indiferent de structura lor biochimică, au o caracteristică structurală comună, şi anume, sunt compuşi din zona situată în afara celulei, zona intramembranară şi zona situată în citoplasmă.

Receptori pentru HIV sunt antigenul de diferenţiere CD4+, precum şi cei non-specifici, care nu depind de prezenţa componentelor CD4+. Receptorul CD4+ reprezintă o glicoproteină cu greutate moleculară de 55000 kD, care, după structura sa, este omolog cu anumite segmente de imunoglobuline. Omologii identice posedă şi proteina virală gp120, ceea ce îi conferă tropism virusului. Fixarea virusului prin gp120 în cazul HIV-1 (gp105 în cazul HIV-2) cu receptorul membranar CD4+ al celulei gazdă, blochează funcţia principală a acestor celule imunocompetente – percepţia semnalelor din celulele antigenreprezentante. Urmată de recepţie, replicarea virusului duce la moartea celulelor, pierderea funcţiilor sale şi dezvoltarea imunodeficienţei.

În organismul uman sunt prezente un şir de celule imunocompetente, somatice şi alte tipuri, care au receptori pentru HIV (limfocite CD4+, CD8+, celule dendritice, monocite, eozinofile, megacariocite, neuroni, celulele microgliei nervoase, spermatozoizii), în care se manifestă efectul citopatic, în cazul pătrunderii virusului.

Pe lângă receptorul de bază pentru HIV-1 – CD4+, mai sunt un şir de coreceptori, în special, receptorii chemochinici, necesari pătrunderii virusului HIV în celulă. Coreceptorii de bază pentru virusul HIV sunt CCR5 şi CXCR4. În celule normale, ei sunt receptori pentru proteinele reglatorii celulare specifice – chemokinele. Chemokinele sunt factori solubili, polipeptide, care au proprietăţi chemoatractive şi citokinice. La moment au fost izolate proteine-chemokine, care blochează pătrunderea HIV în macrofage cu antigen CD4+ şi proteine-coreceptori, ce favorizează infectarea. Cu toate astea, coreceptorii sunt receptori pentru chemokine, dar virusul HIV le utilizează ca receptori prin care pătrunde în celulă.

După pătrunderea în celulele CD4+, replicarea virusului HIV începe imediat. Cu cât activitatea celulelor CD4+ este mai înaltă, cu atât procesul replicării virusului HIV este mai activ. Toţi reglatorii, care activează celulele

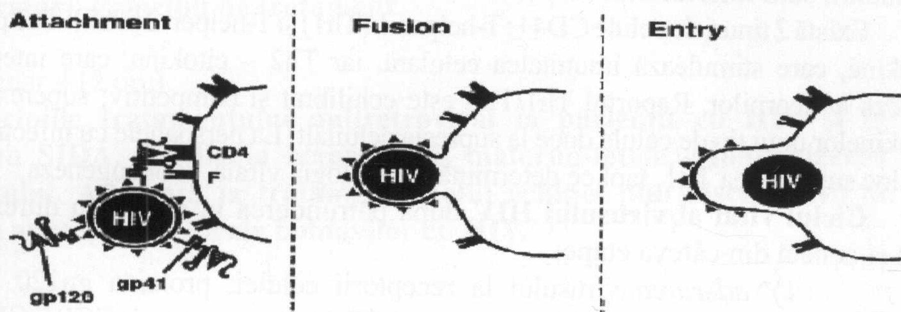
CD4+, asigură intensificarea replicării virusului. Din astfel de reglatori fac parte: factorul necrozei tumorale (TNF), factor ce stimulează coloniile granulocitelor/macrofagelor, interleukina-6 (ILK-6). Reglatorii negativi, care inhibă replicarea virusului, sunt interferonul (IF) şi factorul transformării creşterii.

Există 2 tipuri de celule CD4+: T-helper-1 (Th1) şi T-helper-2 (Th2). Th1 produc citokine, care stimulează imunitatea celulară, iar Th2 – citokine, care intensifică sinteza anticorpilor. Raportul Th1/Th2 este echilibrat şi competitiv; superexpresia citokinelor unui tip de celule duce la supresia celuilalt. La persoanele cu infecţia HIV are loc suprimarea Th1, fapt ce determină şi patologia virală, şi oncogeneza.

Ciclul vital al virusului HIV după pătrunderea în organism durează 1-2 zile şi constă din câteva etape:

1) *aderarea* virusului la receptorii celulei; proteina gp120 HIV-1 interacţionează cu receptorul CD4+ şi coreceptorii CCR5/CXCR4;
2) *modificarea* conformaţiei proteinelor superficiale HIV-1 şi fuziunea membranelor virionului şi celulei;
3) *pătrunderea* virusului în interiorul celulei şi „dezbrăcarea virusului"; ARN-ul viral se eliberează de proteinele capsidei şi nucleocapsidei;
4) *transcripţia inversă* a ARN-ului viral, cu participarea enzimei HIV-1 reverstranscriptaza (transcriptaza inversă); se formează ADN dublu catenar - copia genomului viral;
5) *migrarea (translocarea)* ADN în nucleul celulei; ADN în componenţa complexului preintegraţional pătrunde prin membrana nucleară. Produsul genei vpr ajută noul ADN sintetizat să ajungă la nucleu şi să se integreze în el;
6) *integrarea* ADN în ADN-ul cromosomial celular cu participarea fermentului HIV-1-integraza; ADN-ul integrat capătă denumirea de ADN-proviral;
7) *transcripţia* ADN-proviral, cu participarea fermentului celular ARN-polimeraza;
8) *transportarea* ARNi (ARN informaţional – sinonimul ARN matriceal, ARNm) HIV-1 din nucleu în citoplasmă; o atenţie deosebită necesită ARNi „integru" , care ulterior se va transforma în genomul virionilor (procesul este sub controlul produsului genei rev, care preîntâmpină unirea/lipirea ARNi);
9) *sinteza* proteinelor virale, cu participarea fermenţilor celulari;
10) *transportarea* proteinelor virale spre locul asamblării şi formării virionilor noi;
11) *maturizarea* particulelor virale, cu participarea fermentului HIV-1 proteaza. Produsul genei vpu preîntâmpină unirea moleculelor noi formate gp120 cu moleculele CD4, aflate în

reticulul endoplasmatic al celulei. Ca rezultat al eliberării noilor virioni din celulă, are loc moartea celulei-ţintă.



Afinitatea glicoproteinei membranare virale gp120 (gp105 în cazul HIV-2) faţă de receptorul celular CD4+ determină gradul înalt de afectare selectivă a structurilor celulare, de aceea în procesul patologic sunt implicate limfocitele CD4+, monocitele sanguine, macrofagii tisulari, celulele dendritice ale ganglionilor limfatici, splinei, pielii, macrofagilor alveolari şi interstiţiali pulmonari, microglia şi alte celule ale sistemului nervos, care au receptori CD4+. La fel se afectează B-limfocitele, celulele reticulare, celulele epiteliale intestinale, celulele Langherhans, iar ultimele se infectează mai uşor decât limfocitele CD4+. Anume celulelor Langherhans le este datorată diseminarea HIV în organism, deoarece virusul se păstrează în ele timp îndelungat, uneori ani.

Prezenţa receptorilor CD4+ la multe celule, nu numai la cele imunocompetente, creează posibilitatea afectării celulelor, care nu au acest receptor, ceea ce determină politropismul HIV şi polimorfismul tabloului clinic. Gradul afectării celulelor care conţin receptori CD4+ depinde de densitatea acestor receptori pe membrana celulară. O densitate mai mare o are subpopulaţia limfocitelor T-helper, ceea ce şi determină în mare parte patogeneza bolii. Gradul de afectare a celulelor mai depinde şi de capacitatea de replicare a virusului în anumite celule. Cert este faptul că replicarea are loc primordial în limfocitele cu fenotip CD4+ şi monocite/macrofagi.

Dacă asupra limfocitelor CD4+ virusul are acţiune citopatică, cu liza celulelor sau fuziunea în sinciţii, atunci în monocite/macrofagi virusul HIV se replică cu intensitate moderată. Virionii se configurează în particule sferice încă din citoplasma celulei şi la ieşire din ea nu au acţiune citonecrotică. Studierea dinamicii monokinelor serice confirmă participarea activă a monocitelor/macrofagilor în patogeneza HIV-infecţiei, produselor de bază a TNF şi IL-1b (cu rol de transmiţători ai semnalelor antigenspecifice T-limfocitelor, necesare

pentru activarea acestora în cadrul răspunsului imun). Hiperproducerea de TNF, IL-1b şi IL-6 produc în infecţia HIV: sindromul febril, anemie, caşexie, modificări patologice pe piele şi mucoase în sarcoma Kapoşi, simptomatologie cerebrală – TNF are acţiune citopatică directă asupra T-helperilor HIV-infectaţi. În acelaşi timp s-a stabilit că HIV inhibă producerea de IL-2 şi γ-IF, sintetizate de Th1 şi nu inhibă funcţia Th2. Respectiv, având un rol important în reglarea sintezei citokinelor, virusul HIV, datorită comutării răspunsului imun de la Th1 la Th2, stimulează imunitatea umorală.

După infectarea celulei de către virus are loc aderarea anvelopei virusului la membrana celulei prin intermediul proteinei gp41. Pe lângă aceasta, proteina gp41 mai asigură şi fuziunea membranelor celulelor vecine, cu formarea unei celule polinucleare – sinciţiu. Poate avea loc atât fuziunea celulelor infectate între ele, cât şi a celor neinfectate cu cele infectate. Sinciţiul, de obicei, este indus de către viruşii eliminaţi de bolnavii cu semne clinice ale HIV-infecţiei.

Din momentul integrării genomului viral în genomul celulei începe stadiul infecţiei latente. În această perioadă virusul se află în celulă sub formă de ADN-proviral integrat în genom. Se presupunea că în această perioadă lipsesc procesele transcripţiei şi translaţiei de pe genele virale, iar din acest motiv şi expresia proteinelor virale, nu se dezvoltă un răspuns imun la virus sub formă de imunoglobuline specifice şi limfocite sensibilizate. Dar cercetările recente au demonstrat că, imediat după pătrunderea virusului în celulă, începe şi translaţia, şi transcripţia.

În patogeneza HIV-infecţiei joacă un rol important un şir de factori, care activează expresia genelor HIV. Spre exemplu, factorii ce activează T-limfocitele: antigenii specifici (ex: viruşii grupei Herpes), antigenii nespecifici (ex: mitogenii tipului fitohemaglutininei), citokinele (ex: TNF, unele IL, γ-IF), imunomodulatorii bacterieni (ex: monofosfatlipid din salmonele). Ca activatori ai expresiei HIV sunt şi hormonii glucocorticoizi, în special dexametazona şi hidrocortizonul, iradierea ultravioletă, peroxidul de hidrogen, radicalii liberi de oxigen. Activează procesul infecţios şi sarcina. O evoluţie progresivă a infecţiei se întâlneşte la persoanele psihic labile, disadaptive, în comparaţie cu cele echilibrate psihic.

Este foarte complicat mecanismul replicării virusului în celula infectată. În citoplasmă, prin intermediul transcriptazei inverse (revertaza), are loc transcripţia informaţiei ARN-ului viral pe ADN-monocatenar (iniţial). Apoi aceeaşi revertază asigură sinteza catenei secundare de ADN şi forma intermediară-lineară de ADN-transcriptază virală se transportă în nucleu, unde cu ajutorul integrazei se integrează în cromosomul celular, transformându-se în provirus.

O etapă crucială a patogenezei bolii o reprezintă asamblarea particulelor virale şi eliberarea noii generaţii virale din celula infectată. Asamblarea are loc pe membrana plasmatică a limfocitului, unde vin toate componentele particulei

virale, inclusiv şi proteinele precursori. Procesul se finisează prin înmugurirea particulelor virale de la suprafaţa celulară. Particularitatea de bază a virusului HIV constă în caracterul exploziv al procesului activării transcripţiei, sintezei proteinelor precursorii, asamblării virionilor şi înmuguririi acestora. În timp de 5 minute, o celulă limfocitară poate forma până la 5000 de particule virale.

Rolul-cheie în patogeneza HIV-infecţiei îi revine mecanismului afectării imunologice. După cum se ştie, în componenţa proteinelor gp120, Complexului major de histocompatibilitate (HLA) clasa II şi receptorilor CD4+ sunt segmente omoloage/similare, ceea ce determină reacţia încrucişată a anticorpilor formaţi către HIV cu aceste structuri. De exemplu, are loc blocarea cooperării limfocitelor CD4+ şi HLA II. Anticorpii faţă de gp120 HIV reacţionează cu CD4+, determinând o stimulare neadecvată a celulelor CD4+. Pe suprafaţa tuturor celulelor nucleate sunt antigeni HLA I. Virusul, la rândul său, dereglează sinteza acestor antigeni, care participă la recunoaşterea CD8+ de către limfocitele celulei infectate de virus, ceea ce încetineşte procesul de liză a celulelor infectate.

Imunopatogenetic, HIV-infecţia se manifestă prin deficitul verigilor T- şi B- ale sistemului imun, deficitului complementului, fagocitelor, scăderii funcţiilor factorilor nespecifici de protecţie. În rezultat, are loc formarea alergiei cu manifestarea procesului alergic, autoalergic şi imunopatologic. Deja în stadiul II, HIV-infecţia se caracterizează prin scăderea numărului absolut al leucocitelor din contul limfocitelor CD3+, CD4+, p24 şi gp120, creşterea numărului killerilor naturali (NK), intensificarea reacţiei de inhibare a migraţiei limfocitelor cu concavalina A şi fitohemaglutinină. Modificarea verigii umorale a imunităţii se manifestă prin creşterea IgG B-limfocitare şi creşterea de 4-5 ori a nivelului IgE serice.

4. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INFECŢIEI HIV

Stabilirea diagnosticului de infecţie HIV este o problemă complicată şi responsabilă. Investigarea insuficientă, în cazul donatorilor de sânge, provoacă probleme cu impact negativ asupra sănătăţii publice.

Diagnosticul de laborator se bazează pe următoarele principii:

1) depistarea virusului HIV şi antigenelor lui;
2) determinarea anticorpilor antivirali specifici şi p24-core în serul sanguin;
3) determinarea ARN viral sau ADN-proviral;
4) determinatrea modificărilor în sistemul imun.

După cum s-a menţionat în compartimentul «Etiologia», în componenţa virusului HIV intră genele structurale – gag, pol, şi env – care codifică translaţia proteinelor din care este compus virusul:

- gag codifică proteinele p15, p17, p24;
- pol codifică proteinele p31, p51, p66, care reprezintă reverstranscriptaza şi endonucleaza virusului;
- env codifică glicoproteinele gp41, gp160/120.

Grupul genelor reglatorii îl alcătuiesc genele:
- Tat – transactivatorul tuturor tipurilor de proteine;
- Rev – reglatorul expresiei proteinelor virale;
- Vif – reprezintă factorul infecţios viral;
- Nef – factorul negativ al expresiei;
- Vpr – asigură localizarea nucleară a genomului viral şi reţine celulele în faza G2 a ciclului celular;
- Vpu – pentru HIV-1 şi Vpx – pentru HIV-2 asigură procesul de înmugurire a virionilor din celulă, preîntâmpinând cuplarea repetată a moleculelor sintetizate gp120 cu moleculele CD4+, localizate în reticulul endoplasmatic al celulei.

Tabel Proteinele virale utilizate în diagnostric (Nomenclatura genelor şi produselor genelor HIV, 1990, OMS)

Denumirea proteinei	Descrierea (cifra reprezintă masa moleculară a proteinei în kilodaltini - kD)
gp160	– precursorii glicoproteinelor membranare
gp120	– glicoproteina externă
p66	– transcriptaza inversă (reverstranscriptaza) şi ARN-aza
p55	– polipeptid-precursor, product al genei gag
p51	– transcriptaza inversă (reverstranscriptaza - RT)
gp41	– glicoproteid transmembranar al anvelopei
p31	– integraza (IN)
p24	– proteina grup-specifică nucleară (CA)
p17	– proteina matriceală (MA)

HIV-infecţia este însoţită de formarea anticorpilor contra diferitor proteine virale. Cel mai frecvent (la 96% din infectaţi) se determină anticorpi contra proteinei p24, la 88% – contra gp41. La majoritatea se mai determină şi anticorpi contra gp160, gp120.

Timp de 6-8 săptămâni după infectare, în sânge poate fi determinată o anumită cantitate de p24-antigen. În tot acest timp anticorpii în ser nu se determină. Peste 1,5-2 luni în serul sanguin apar anticorpi anti-p24 şi anti-gp41. La apariţia primelor simptome SIDA, cantitatea de anticorpi anti-p24 poate să scadă, dar creşte viremia şi concentraţia p24-antigenului.

Cu toate că prelevatul tradiţional pentru determinarea antigenelor şi

anticorpilor pentru HIV rămâne a fi serul şi/sau plasma sanguină, spectrul prelevatelor biologice pentru astfel de cercetări s-a mărit considerabil (prelevarea sângelui capilar din deget pentru uscarea ulterioară – metoda picăturii uscate; prelevarea salivei, a lichidului lacrimal).

Pentru determinarea anticorpilor/antigenelor se utilizează 2 etape – teste serologice standard:

1) Determinarea spectrului sumar antigeni/anticorpi cu utilizarea testelor de compatibilitate a anticorpilor şi antigenului p24 prin teste enzimatice de imunoabsorbţie (reacţia imunofermentativă ELISA) reprezintă un test habitual de depistare.
2) Determinarea anticorpilor faţă de anumite antigene (proteine) virale şi prezenţa antigenului p24 – prin metoda imunoblot (Western blot) reprezintă testul de confirmare.

Testele ELISA reprezintă metoda de bază şi cel mai frecvent utilizată pentru determinarea anticorpilor anti-HIV. Aceste teste folosesc antigene preparate prin liza virusului întreg (teste de prima generaţie), sau peptide recombinate şi/sau sintetice (teste de generaţia a III-a) sau teste combinate - antigeni/anticorpi (generaţia a IV-a). Este un test specific şi foarte sensibil, dă posibilitatea depistării anticorpilor virus-specifici la 95% din persoanele HIV-infectate. Sunt posibile rezultate fals-pozitive a acestei metode, preponderent la persoanele cu maladii autoimune (scleroza diseminată, lupusul eritematos), cu infecţii provocate de virusul Epstein-Bar, la cei cu tuberculoză, malarie, leişmanioză viscerală, nou-născuţi până la 18 luni (din cauza transferului transplacentar de anticorpi materni Ig G).

La prima etapă, spectrul sumar al anticorpilor se determină faţă de proteinele – gp120, gp41, p24.

I etapă – la investigaţii se aplică determinarea anticorpilor anti-HIV cu ajutorul test-sistemei RIF, destinată depistării anticorpilor faţă de ambele tipuri de virusuri: HIV-1 şi HIV-2.

Primele test-sisteme pentru diagnosticul de laborator al HIV-infecţiei au fost elaborate pe bază de lizat de virus. Acestea se caracterizau prin sensibilitate sub 100%, specificitate joasă, cu obţinerea aproximativ a 60% de reacţii fals-pozitive. Aceasta se datora faptului că, în rezultatul formării virionilor în cultura limfocitelor prin înmugurire, în componenţa membranei externe virale se încorporează moleculele Complexului major de histocompatibilitate (HLA) – dacă în sângele pacientului sunt anticorpi faţă de aloantigeni histocompatibilităţii. Una din cele mai bune test-sisteme după sensibilitate şi specificitate este aceea, în componenţa căreia intră combinaţia dintre lizatul viral şi peptidele sintetice/proteine recombinate – generaţia a III-a.

Imunoblot-ul (Western blot) reprezintă, practic, metoda finală de verificare

în lanţul examinărilor serologice, care permite aprecierea finală în vederea statutului HIV-pozitiv sau negativ.

Anticorpii anti-p17 şi anti-p24 sunt depistaţi aproximativ la 75% de HIV-infectaţi şi aproximativ la jumătate de bolnavi cu SIDA. CDC (SUA) propune a considera reacţia imunoblot diagnostică, în cazul când pe bandă apar interacţiunile anticorpilor măcar cu 2 din 3 proteine majore – p24, gp41, gp160/120.

Există o corelaţie destul de bine definită între rezultatele examinării serurilor în imunoblot şi ELISA - serurile dublu pozitive în ELISA (în diferite test-sisteme) se interpretează ulterior în imunoblot ca HIV-pozitive în 96-98% din cazuri.

Succesivitatea efectuării investigaţiilor şi evaluarea rezultatelor

Investigarea la HIV constă din 3 etape succesive:

- de screening;
- de referinţă;
- de expertiză.

Un rezultat pozitiv, obţinut în laboratorul de screening, trebuie verificat repetat cu acelaşi test-sistem, dar cu altă serie şi de către alt laborant. Dacă la examinarea repetată se obţine rezultat negativ, se investighează a III-a oară. Dacă se confirmă pozitiv, este necesar de prelevat repetat sânge şi de examinat la anticorpi anti-HIV ca la prima prelevare. Prelevarea repetată a sângelui permite evitarea erorilor condiţionate de inexactitatea marcării eprubetelor şi îndeplinirii blanchetelor de trimitere.

Serul sangvin seropozitiv la etapa de screening se îndreaptă la examinarea de referinţă, executată prin utilizarea a 2-3 test-sisteme ELISA înalt sensibile. În cazul rezultatelor dublu pozitive, se efectuează examinarea de expertiză prin metoda imunoblot.

Concluzia de expertiză de laborator despre infectarea cu HIV se stabileşte numai în baza rezultatului pozitiv imunoblot (Western blot). Pentru efectuarea diagnosticului de expertiză, este necesar de utilizat Nomenclatura genelor şi produselor genelor HIV, propusă în 1990 de un grup de experţi OMS.

La momentul actual, imunoblot-ul reprezintă metoda pentru confirmarea anticorpilor virus-specifici în serul examinat.

Pentru efectuarea imunoblot-ului se utilizează test-sisteme pentru imunoblot pe bază de proteine recombinate, obţinute prin ingineria genică, deoarece acestea posedă o specificitate mai mare decât sistemele pe bază de lizat de virus purificat. În cazul utilizării antigenului recombinat, se formează o fâşie clar exprimată a antigenului (nu difuză), accesibilă evidenţei şi citirii.

La punerea imunoblot-ului, paralel cu examinarea probelor experimentale, se efectuează obligatoriu examinarea serurilor de control (pozitivă şi negativă). Pentru citirea rezultatului, firma-producător prezintă un model de imunoblot cu

însemnarea proteinelor HIV. Interpretarea rezultatelor obţinute se face conform instrucţiunii ataşate acestui test-sistem. Criteriul pentru confirmarea pozitivă este prezenţa anticorpilor faţă de 2 proteine (precursor, extern sau transmembranar), codificate de gena env; suplimentar, se mai pot determina anticorpi faţă de produsele altor 2 gene virale HIV – gag şi pol.

OMS recomandă următoarea interpretare a rezultatelor, obţinute prin imunoblot:

Rezultat pozitiv – depistarea în ser a anticorpilor faţă de 2 proteine virale majore din grupa env, cu prezenţa sau absenţa proteinelor – produse ale altor gene (gag, pol).

Rezultat negativ – absenţa anticorpilor faţă de proteinele virus-specifice (nici o bandă evidenţiată).

Rezultat indeterminat – prezenţa doar a unei benzi din cele 3 majore Astfel de rezultat poate să fie într-o proporţie foarte mică la bolnavi cu adevărat infectaţi cu HIV. Această situaţie este întâlnită în stadiul avansat al bolii, la bolnavii cu o scădere marcată a nivelului de anticorpi, din cauza depresiei severe a sistemului imun. Un aspect similar se poate constata în perioada seroconversiei, înainte ca producţia de anticorpi să atingă un nivel suficient.

Reacţiile pozitive numai cu proteine gag şi/sau pol pot avea loc în cazul fazei timpurii a seroconversiei. Totodată, pot indica şi infecţia provocată de HIV-2 sau o reacţie nespecifică.

La pacienţii în stadiul SIDA apar mai frecvent anticorpi anti-gp41. La pacienţii aflaţi în faza limfadenopatiei generalizate persistente sau în faza asimptomatică, la punerea imunoblot-ului, de regulă, se determină următoarea combinaţie de anticorpi faţă de proteine HIV-1: anticorpi faţă de proteinele membranare gp160, gp120 şi gp41 şi anticorpi faţă de proteina nucleară p24 şi proteine codificate de gena pol 31.

Ca alternativă există teste rapide de diagnostic:

- test de imunofluorescenţă (IFA), sensibilitate 99,9%, testele negative nu necesită confirmare, cele pozitive necesită confirmare;

- teste salivare (Orasure Test System) şi urinare (Calypte 1), cu sensibilitate 99%, cost mic, rezultatele pozitive se verifică prin serologia standard.

Testele serologice standard (ELISA şi Western blot) prezintă o sensibilitate şi o specificitate mai mari de 99,9%.

Determinarea antigenului p24 se efectuează cu o tehnică de imunocaptură şi pune în evidenţă antigenul viral liber. ICD p24ag (immunocomlex dissociated p24 antigen) eliberează antigenul p24 din complexele imune şi este mai sensibilă decât metoda clasică. În prezent această tehnică cunoaşte un reviriment, fiind utilă în special pentru screeningul bolnavilor în situaţii în care determinarea nivelurilor ARN-HIV şi a limfocitelor CD4+ nu este disponibilă (ţări în curs de dezvoltare), pentru identificarea copiilor cu infecţie HIV cu risc de a dezvolta disfuncţie imună severă.

Detrminarea ADN-proviral şi ARN prin **reacţia de polimerizare în lanţ (PCR)** – nu sunt considerate teste superioare testelor serologice de rutină, dar pot fi folosite pentru diagnosticarea infecţiei HIV la bolnavii cu agamaglobulinemie, în infecţia retrovirală acută, în infecţia neonatală, în perioada de „fereastră imunologică" după expunerea virală.

ADN PCR calitativă este tehnica utilizată cel mai frecvent pentru diagnosticul infecţiei HIV la copilul mic. Măsoară ADN-proviral integrat în celulele mononucleare din sângele periferic, indiferent de abilitatea ADN-ului de a produce virus infecţios. Eficacitatea PCR este într-atât de mare, încât rezultatul poate fi obţinut chiar la detectarea ADN-ului unei singure particule virale. În PCR poate fi utilizat ADN-ul, atât cel eliberat din materiale proaspăt pregătite (sânge, ţesut), cât şi cel din materiale îngeţate, uscate sau fixate.

Determinarea ARN-ului – încărcătura virală – sunt teste cantitative utile pentru stabilirea pronosticului şi monitorizarea bolnavului aflat în tratament. Determinarea cantitativă a ARN-ului viral se efectuează prin utilizarea standardelor de referinţă speciale. În absenţa tratamentului, încărcătura virală se determină la fiecare 6-12 luni, iar pe fon de tratament – la fiecare 3-6 luni.

PCR-ul se mai utilizează pentru determinarea subtipului virusului şi pentru stabilirea rezistenţei faţă de preparatele ARV.

Din motivul variabilităţii HIV, pentru diagnosticul primar, PCR-ul nu se utilizează şi după rezultatele PCR-ului diagnosticul nu se pune. Dat fiind faptul că PCR-ul poate da rezultatul pozitiv chiar după 10 zile de la infectare, această reacţie se utilizează în cazurile când este necesar un rezultat mai rapid (până la 3 luni) sau când răspunsul imun nu poate fi un indicator: nou-născuţi, pacienţi care au suportat terapie imunosupresivă.

Cultura virală – în laboratoarele ştiinţifice specializate este posibilă depistarea virusului prin cultura celulelor mononucleare din sângele periferic al bolnavului (PBMC-culture). Pentru aceasta se însămânţează concomitent materialul cercetat şi celule neinfectate, ca celule indicatoare. Virusul izolat primar creşte lent. Creşterea acestuia se fixează peste 7-14 zile prin determinarea activităţii reverstranscriptazei sau prin depistarea p24 în lichidul culturii. Sunt tehnici costisitoare şi laborioase.

Pe lângă metodele specifice de diagnostic, se utilizează **metodele imunologice**, care permit stabilirea stadiului infecţiei. La acestea se referă:

- determinarea cantităţii limfocitelor T-helper CD4+ şi celulelor-T citotoxice CD8+;
- raportul CD4:CD8 Scăderea coieficientului CD4+:CD8+ până la 0,6 şi mai jos se atestă în stadiul SIDA.

Indicatorul clinico-laboratoric de bază în diagnosticarea SIDA la HIV-infectaţi este determinarea CD4+. Astfel scăderea CD4+ până la 500 celule într-un mcl este semn cert al imunosupresiei, iar scăderea acestuia sub 200 celule/mcl reprezintă

criteriul de stabilire a diagnosticului de SIDA. Cu toate că la 30% din HIV-infectaţi cu CD4+ mai jos de 200 celule/mcl, lipsesc semnele clinice, este demonstrat că semnele clinice se dezvoltă în următoarele 2 luni.

Metodele diagnosticului virusologic direct necesită condiţii de securitate speciale şi nu pot fi utilizate ca diagnostic în masă a populaţiei. Acestea sunt, indiscutabil, superioare faţă de alte metode de diagnostic al HIV. După datele OMS, determinarea HIV în cultura de celule de la bolnav, după informativitate, este mai exactă decât prin alte teste.

Diagnosticul HIV-infecţie trebuie stabilit în complex, luând în consideraţie toate metodele de diagnostic existente.

5. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ÎN INFECŢIA HIV

Sursa de infecţie:

- persoane infectate cu HIV;
- pacienţi cu SIDA.

Rezervorul de virus în natură este reprezentat de omul infectat, o persoană odată infectată devine purtător HIV pe viaţă şi sursă de infecţie, HIV rămânând cantonat în organism, integrat în genomul celulelor infectate. HIV poate fi detectat în toate lichidele biologice ale organismului persoanei infectate, dar pentru transmiterea virusului este necesară o anumită concentraţie a lui. Grav contagioase sunt:

- sângele;
- sperma;
- secreţiile vaginale;
- laptele matern.

Mai sunt infecţioase: LCR, lichidul amniotic. O cantitate foarte mică de virus este prezentă în fecale, salivă, lacrimi, urină, laptele matern.

Transmitere

De obicei, HIV se transmite prin contact sexual cu un partener infectat. Virusul poate pătrunde în organism prin mucoasa vaginală, a vulvei, penisului, rectului sau gurii în timpul actului sexual. HIV poate infecta orice persoană care se implică în urmatoarele comportamente de risc:

Contact sexual:

– homosexual (SUA, Europa);
– heterosexual (Africa – prevalenţă crescută la femei: 1 din 4 are infecţie HIV).

Factori de risc:

- parteneri multipli;
- sodomia;
- raporturi buco-genitale;
- contact sexual în timpul menstrelor etc.

Contactul sexual (heterosexual sau homosexual) neprotejat cu o persoană infectată sau cu cineva al cărui status HIV este necunoscut; prezenţa unei alte boli cu transmitere sexuală ca sifilisul, herpesul genital, infecţiile cu chlamidii sau gonoreea, tind să crească susceptibilitatea de achiziţionare a infecţiei cu HIV prin contact sexual cu un partener infectat. Orice contact sexual neprotejat cu o persoană al cărui status HIV este necunoscut este un comportament cu risc; la fel şi contactele sexuale neprotejate cu parteneri multipli sau cu lucrătorii sexului comercial.

Transmitere parenterală:
- transfuzii;
- transplante;
- contact cu sânge contaminat;
- accidente medicale;
- injecţii cu acelaşi ac.

Virusul se transmite şi prin contact cu sângele infectat. Înainte de introducerea screening-ului sângelui pentru depistarea HIV a tehnicilor de distrugere a HIV din derivatele de sânge prin încălzire, virusul se transmitea destul de frecvent prin transfuzii şi prin injectarea de derivate din sânge. Dacă înainte de 1989 aceasta era o cale frecventă de transmitere, astazi ea s-a redus foarte mult. HIV se transmite frecvent la utilizatorii de droguri intravenos prin folosirea de către mai multe persoane a acelor sau seringilor contaminate cu mici cantităţi de sânge provenit de la cineva care este infectat cu acest virus. Cu toate acestea, transmiterea de la pacient la personalul sanitar sau viceversa, prin înţepături accidentale cu ace contaminate sau cu alte instrumente medicale, este rară.

Transmitere materno-fetală:
- intrauterină, riscul infecţiei fătului este de 30 – 50%;
- intrapartum, expunere la sângele mamei şi la secreţia vaginală;
- postpartum, prin lapte matern.

Femeile însărcinate pot transmite fătului virusul în timpul sarcinii sau la naştere. Aproximativ un sfert/o treime din totalul femeilor însărcinate infectate cu HIV şi netratate vor transmite virusul copiilor lor. Şansa transmiterii HIV noului născut scade, însă, semnificativ, dacă mama primeşte tratament ARV profilactic în timpul sarcinii şi naşterii.

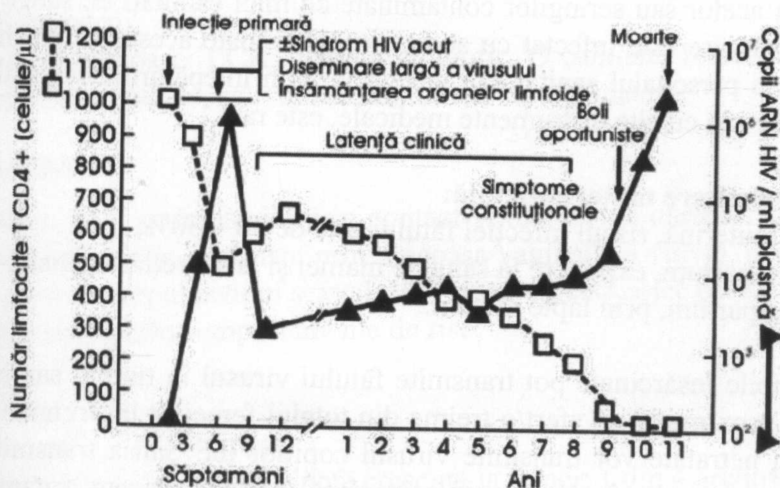
Deşi cercetătorii au izolat HIV din saliva persoanelor infectate, nu există nici o dovadă că virusul se transmite prin contact cu saliva. Studiile de laborator au descoperit că saliva conţine în mod natural nişte compuşi care inhibă infecţiozitatea HIV. Studiile efectuate asupra persoanelor infectate cu HIV nu au identificat nici măcar un caz de transmitere a HIV prin salivă (de ex, prin sărut). Cu toate acestea, riscul de infecţie în cazul sărutului franţuzesc, în cursul căruia se schimbă cantităţi însemnate de salivă între cei doi parteneri, este necunoscut. De asemenea, oamenii de ştiinţă nu au găsit nici o dovada că HIV s-ar transmite prin sudoare, lacrimi, urină sau materii fecale.

Studii efectuate asupra familiilor, care au membri HIV pozitivi au arătat cu claritate că HIV nu se transmite prin contact obişnuit, cotidian, cum ar fi folosirea în comun a veselei, a tacâmurilor, a prosoapelor şi a lenjeriei de pat, a bazinelor de înot, a telefoanelor sau a scaunelor de toaletă. HIV nu se transmite nici prin înţepături de insecte, cum sunt ţânţarii sau ploşniţele.

6. EVOLUŢIA INFECŢIEI CU HIV

Evoluţia naturală a infecţiei cu HIV se desfăşoară în mai multe stadii. Fiecare din aceste stadii este caracterizată prin apariţia unor semne şi simptome specifice, dinamica cărora depinde de evoluţia imunităţii şi a virusului (se stabilesc prin investigaţii de laborator).

Evoluţia tipică a unui individ infectat cu HIV



Infecţia HIV decurge în mai multe etape:

1. perioada de incubaţie;
2. infecţia HIV primară;
3. etapa de latenţă;
4. manifestări clinice non-severe ale infecţiei cu HIV;
5. infecţia HIV avansată.

După infectarea cu HIV există o reacţie individuală faţă de acesta. Reacţia organismului diferă de la o persoană la alta în funcţie de cantitatea de virus, virulenţa acestuia şi rezistenţa naturală a persoanei infectate. Iniţial, semnele infecţiei HIV pot lipsi sau sunt adesea nespecifice. Dupa dispariţia semnelor „primoinfecţiei" există o perioadă îndelungată de timp în care infecţia este asimptomatică. Această perioadă variază între 2 şi peste 10-15 ani. În toată această perioadă persoana arată şi se simte foarte bine, dar poate transmite virusul. Pe fondul multiplicării virale şi a scăderii imunităţii organismului apar apoi semnele şi simptomele specifice. Apariţia manifestărilor de boală nu arată şi viteza evoluţiei. Sunt situaţii în care, deşi există simptomele infecţiei cu HIV, boala are o evoluţie lentă şi există situaţii contrare, fără semne, care sunt însoţite, însă, de un deficit imunitar sever şi evoluţii defavorabile.

O persoană infectată cu HIV poate avea o viaţă normală, mai ales dacă sistemul său imunitar este încă în stare bună. Dacă sistemul imunitar cedează, apar riscuri legate de evoluţie a infecţiei.

6.1 Infecţia HIV primară

Infecţia HIV primară poate fi asimptomatică sau evolua sub aspectul sindromului acut retroviral de severitate diferită. După expunere şi infectare, 70% din pacienţi vor prezenta un sindrom clinic acut.

Caracteristica sindromului retroviral acut
• Expunere cu risc crescut în ultimele 2-4 săptămâni (5–29 zile) şi • simptomatologie clinică, şi • HIV detectabil în plasmă (Ag p24 şi/sau ARN HIV >10000 copii/mL), şi • test serologic negativ sau indeterminat (ELISA negativ sau slab pozitiv şi Western Blot ≤ 1 bandă)

Recomandări: confirmarea infecţiei HIV prin testarea repetată a anticorpilor pentru HIV (WB) după 3-6 săptămâni.

Frecvenţa simptomatologiei clinice în sindromul retroviral acut
Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N. Engl. J. Med. 1998;339:33-9
• febră – 80-90%; • fatigabilitate – 70-90%; • erupţii maculopapuloase – 40-90%; • cefalee – 32-70%; • limfadenopatie – 40-70%; • faringită – 50-70%; • mialgii sau artralgii – 50-70%; • ameţeli, vomismente sau diaree – 30-60%; • transpiraţii nocturne – 50%; • meningită aseptică – 24%; • stomatită – 10-20%; • ulceraţii genitale – 5-15%; • trombocitopenie – 45%; • leucopenie – 40%; • hipertransaminazemie – 21%.

Au fost raportate infecţii oportuniste în cursul acestui stadiu, reflectând imunodeficienţa ce apare prin reducerea numărului şi prin supresia funcţională a celulelor T CD4+ precum: candidoză orofaringiană, leucoplazie păroasă orală, herpes zoster, infecţie cu HSV orolabială, genitală sau anorectală, pneumonie cu Pneumocistis. De asemenea, au fost descrise în cursul infecţiei acute, cazuri de meningită aseptică, polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută, encefalopatie sau encefalită, mielopatie.

Simptomele persistă în mod obişnuit de la una la câteva săptămâni şi dispar treptat, pe măsură ce se dezvoltă răspunsul imun anti-HIV şi nivelul viremiei plasmatice scade. Investigaţiile de laborator de rutină pot decela leucopenie, trombocitopenie, hipertransaminazemie moderate; reducerea limfocitelor totale şi a limfocitelor T (CD4+ şi CD8+).

Tratamentul sindromului retroviral acut

Tratamentul este indicat, dacă există boli definitorii SIDA, sau CD4+ <350/ mm^3 reconfirmat la 3 luni sau mai târziu.

Tratamentul ar trebui luat în considerare, dacă există afecţiuni severe/ simptome prelungite (în special afectarea SNC).

Tratamentul este opţional, dacă indicaţia se bazează doar pe consideraţii teoretice. În majoritatea situaţiilor, se aşteaptă până în luna a 6-a (cu monitorizarea CD4+ şi a ARN HIV plasmatic) şi apoi se aplică criteriile de iniţiere a terapiei pentru infecţia HIV cronică.

Dacă tratamentul ARV a fost iniţiat, scopul terapiei este reducerea concentraţiei ARN HIV plasmatic la nivel nedetectabil. Se menţine o urmărire mai îndeaproape în caz de întrerupere a tratamentului.

7. CLASIFICAREA INFECŢIEI HIV/SIDA

7.1 Clasificarea infecţiei HIV/SIDA, OMS, 2007

DEFINIŢIA DE CAZ PENTRU INFECŢIA HIV (OMS, 2007)
La adulţi şi copii cu vârsta de 18 luni sau mai mare infecţia cu HIV se stabileşte în baza: • confirmării pozitivităţii anticorpilor pentru HIV (test rapid sau de tip ELISA) în două testări pozitive la două probe de sânge prelevate separat, bazate pe determinarea diferitor antigene sau diferite modalităţi de operare, şi/sau • rezultatului pozitiv la testele virologice pentru HIV sau componentele lui (ARN-HIV sau ADN-HIV, Ag p24) în două testări pozitive la două probe de sânge prelevate separat.
La copii cu vârsta mai mică de 18 luni infecţia cu HIV se stabileşte în baza: • rezultatului pozitiv la testele virologice pentru HIV sau componentele lui (ARN-HIV sau ADN-HIV, Ag p24) în două testări pozitive la două probe de sânge prelevate separat la o vârstă de > 4 săptămâni.

CRITERIILE DE DIAGNOSTICARE A INFECŢIEI HIV AVANSATE (INCLUSIV SIDA*) (OMS, 2007)
Criterii clinice de diagnosticare a infecţiei HIV avansată la adulţi şi copii cu infecţia HIV confirmată: – diagnosticul prezumptiv sau definitiv al stadiului clinic 3 sau 4 şi/sau **Criterii imunologice de diagnosticare a infecţiei HIV avansată la adulţi şi copii de 5 ani sau mai mari cu infecţie HIV confirmată:** – număr de celule CD4+ mai mic de 350 celule/mm^3 şi/sau **Criterii imunologice de diagnosticare a infecţiei HIV avansată la copii mai mici de 5 ani cu infecţie HIV confirmată:** – CD4+ <30% la copii mai mici de 12 luni; – CD4+ <25% la copii de 12-35 luni; – CD4+ <20% la copii de 36-59 luni.

***SIDA la adulţi şi copii cu infecţia HIV confirmată este definită de:**

Criterii clinice de diagnosticare a SIDA la adulţi şi copii:

– diagnosticul prezumptiv sau definitiv al stadiului clinic 4 sau Criterii imunologice de diagnosticare a SIDA:

- CD4+ <200 celule/mm^3 sau 15% la adulţi şi copii >5 ani;
- CD4+ <25% la copii mai mici de 12 luni;

– CD4+ <20% la copii de 12-35 luni;
– CD4+ <15% la copii de 36-59 luni.

CATEGORII IMUNOLOGICE DE INFECŢIE HIV (OMS, 2007)				
Categorii imunologice	Valoarea CD4+ în funcţie de vârsta pacientului			
	<11 luni (% CD4+)	12-35 luni (% CD4+)	36-59 luni (% CD4+)	>5 ani (mm³ sau % CD4+)
Fără supresie imunologică	>35	>30	>25	>500
Supresie uşoară	30-35	25-30	20-25	350-499
Supresie avansată	25-29	20-24	15-19	200-349
Supresie severă	<25	<20	<15	<200 sau <15%

Pentru a calcula % CD4+ se poate folosi formula: % CD4+ = nr absolut CD4+ mm^3 x 100/nr absolut de limfocite mm^3.

Apartenenţa la o categorie imunologică dată nu reflectă acelaşi risc de evoluţie la vârstă diferită, astfel la un copil de 6 luni riscul progresiei în funcţie de nivelul CD4+ este mai mare comparativ cu cel la un copil de 11 luni.

Pacientul cu infecţia HIV, odată clasat într-o categorie avansată a bolii, nu poate fi reclasat în una mai puţin severă.

CATEGORII CLINICE DE INFECŢIE HIV LA ADULŢI ŞI ADOLESCENŢI ≥15 ANI (OMS, 2007)	
Stadiul clinic 1	1. Infecţie HIV asimptomatică; 2. Limfadenopatie persistentă generalizată (>1 cm în ≥2 grupuri ganglionare, cu excepţia regiunii inghinale, în lipsa altor cauze explicabile, persistenţa ≥3 luni).
Stadiul clinic 2	1. Pierdere involuntară moderată din greutatea corporală (<10% din cea de bază; gravidele nu adăugă în greutate; în lipsa altor cauze explicabile); 2. Infecţii recurente sau persistente ale tractului respirator superior (cum ar fi sinuzite, tonzilite, otite medii, faringite; eveniment curent plus unul sau mai multe în ultimele 6 luni, în absenţa manifestărilor clinice caracteristice infecţiei virale); 3. Herpes zoster; 4. Cheilită angulară; 5. Ulceraţii orale recurente (≥2 episoade în ultimele 6 luni); 6. Erupţie papuloasă pruriginoasă; 7. Dermatită seboreică; 8. Infecţii micotice ale unghiilor (cum ar fi paronihia, onihomicoza).

Stadiul clinic 3 Infecţie HIV avansată (AHD – advanced HIV disease)	1. Pierdere involuntară severă din greutatea corporală (>10% din cea de bază; şi indicele de greutate <18,5 kg/m^2; în lipsa altor cauze explicabile); 2. Diaree cronică (> 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile); 3. Febră persistentă (>37,5^{0}C, intermitentă sau constantă; > 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile); 4. Candidoză orofaringiană persistentă sau recurentă (pseudomembranoasă sau eritematoasă); 5. Leucoplazie păroasă orală; 6. Infecţie cu Mycobacterium tuberculosis, localizare pulmonară; 7. Infecţii bacteriene severe (cum ar fi pneumonia, meningita, empiemul, piomiozita, osteomielita, artrita, septicemia, boli inflamatorii pelviene); 8. Gingivită necrotizantă acută sau periodontită necrotizantă ulcerativă; 9. Anemie (<8 g/dL), neutropenie (<0,5x10^9/L) sau trombocitopenie (<50x10^9/L) cu durata >1 lună (în lipsa altor cauze explicabile).
Stadiul clinic 4 SIDA	1. Sindromul de emaciere (wasting) HIV (pierdere involuntară severă din greutatea corporală; >10% din cea de bază; şi indicele de greutate <18,5 kg/m^2; în lipsa altor cauze explicabile) şi una din următoarele: ☐ diaree cronică (> 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile) sau ☐ febră persistentă (>37,5^{0}C, intermitentă sau constantă; > 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile); 2. Pneumonia cu Pneumocystis; 3. Pneumonie recurentă bacteriană (≥2 episoade în 6 luni); 4. Infecţie cu virus herpes simplex (orolabială, genitală sau anorectală; >1 lună sau infecţie viscerală de orice durată); 5. Candidoză esofagiană; 6. Infecţie cu Mycobacterium tuberculosis cu localizare extrapulmonară; 7. Sarcom Kaposi; 8. Infecţie cu CMV (cu altă localizare decât ficat, splină sau ganglioni limfatici); 9. Toxoplasmoză cerebrală; 10. Encefalopatie HIV; 11. Cryptococoză, localizare extrapulmonară; 12. Infecţie mycobacteriană nontuberculoasă diseminată; 13. Leucoencefalopatie multifocală progresivă; 14. Criptosporidioză cronică (cu diaree >1 lună); 15. Isosporidiază cronică (cu diaree >1 lună); 16. Infecţie micotică diseminată (coccidiomicoză sau histoplasmoză); 17. Sepsis recurent cu Salmonella (netifoidică); 18. Limfom (cerebral sau cu celule mari de tip B non-Hodgkin); 19. Carcinom cervical invaziv; 20. Leişmanioză diseminată atipică; 21. Nefropatie simptomatică HIV; 22. Cardiomiopatie simptomatică HIV.

CATEGORII CLINICE DE INFECŢIE HIV LA COPII <15 ANI (OMS, 2007)	
Stadiul clinic 1	1. Infecţie HIV asimptomatică; 2. Limfadenopatie persistentă generalizată (>1 cm în ≥2 grupuri ganglionare, cu excepţia regiunii inghinale, în lipsa altor cauze explicabile, persistenţa ≥3 luni).
Stadiul clinic 2	1. Hepatosplenomegalie persistentă (în lipsa altor cauze explicabile); 2. Erupţie papuloasă pruriginoasă (în lipsa altor cauze explicabile); 3. Infecţie fungică a unghiilor (cum ar fi paronihia, onihomicoza); 4. Cheilită angulară; 5. Eritem gingival linear; 6. Infecţia extinsă cu papiloma virus (veruci plane); 7. Infecţia extinsă cu moluscum contagiosum; 8. Ulceraţii orale recurente (≥2 episoade în ultimele 6 luni); 9. Parotidită bilaterală cronică sau recurentă (în lipsa altor cauze explicabile); 10. Herpes zoster; 11. Infecţii recurente sau cronice ale tractului respirator superior (cum ar fi sinuzite, laringotraheite, bronşite, otite medii; eveniment curent, plus unul sau mai multe în ultimele 6 luni, în absenţa manifestărilor clinice caracteristice infecţiei virale).
Stadiul clinic 3 Infecţie HIV avansată (AHD – advanced HIV disease)	1. Pierdere involuntară moderată din greutatea corporală (până la 2 deviaţii de la standard; în lipsa altor cauze explicabile); 2. Diaree cronică (≥ 14 zile; în lipsa altor cauze explicabile); 3. Febră persistentă (>37,5°C, intermitentă sau constantă; > 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile); 4. Candidoză orofaringiană persistentă sau recurentă (pseudomembranoasă sau eritematoasă; la un copil cu vârsta > 6-8 luni; în lipsa altor cauze explicabile); 5. Leucoplazie păroasă orală; 6. Gingivită necrotizantă ulcerativă acută sau stomatită, sau periodontită necrotizantă ulcerativă; 7. Infecţie cu Mycobacterium tuberculosis, localizare ganglionară; 8. Infecţie cu Mycobacterium tuberculosis, localizare pulmonară; 9. Pneumonie recurentă bacteriană severă (≥2 episoade în 6 luni); 10. Pneumonie limfoidă interstiţială sau hiperplazie limfoidă pulmonară; 11. Boli pulmonare cornice HIV (inclusiv bronşiectaziile); 12. Anemie inexplicabilă (<8 g/dL), neutropenie (<0,5x10⁹/L) sau trombocitopenie (<50x10⁹/L) cu durata >1 lună.

Stadiul clinic 4 SIDA	1. Sindromul de emaciere (wasting) HIV (pierdere involuntară severă din greutatea corporală; până la 3 deviaţii de la standard; în lipsa altor cauze explicabile şi în 2 săptămâni nu răspunde la tratamentul standard); 2. Pneumonia cu Pneumocystis; 3. Infecţii bacteriene severe (cum ar fi meningita, empiemul, piomiozita, osteomielita, artrita; cu excepţia pneumoniei; ≥2 episoade în 6 luni); 4. Infecţie cu virus herpes simplex (orolabială, genitală sau anorectală; >1 lună sau infecţie viscerală de orice durată); 5. Candidoză esofagiană, a traheei, bronhiilor sau pulmonilor; 6. Infecţie cu Mycobacterium tuberculosis cu localizare extrapulmonară; 7. Sarcom Kaposi; 8. Retinita cu CMV sau infecţie cu CMV cu altă localizare la un copil cu vârsta mai mare de 1 lună; 9. Cryptococoză, localizare extrapulmonară; 10. Encefalopatie HIV (una din următoarele cu durata de cel puţin 2 luni; în lipsa altor cauze explicabile: ☐ incapacitatea de a dezvolta sau pierderea capacităţilor mintale şi/sau a celor intelectuale sau ☐ deficienţa de creştere a craniului, demonstrată prin măsurări ale circumferinţei craniului sau atrofie a creierului sau ☐ deficit motor simetric dobândit, însoţit de două sau mai multe din următoarele: pareză, reflexe patologice, ataxie, dereglări de mers; 11. Infecţie micotică diseminată (coccidiomicoză sau histoplasmoză); 12. Infecţie mycobacteriană nontuberculoasă diseminată; 13. Criptosporidioză cronică (cu diaree); 14. Isosporidiază cronică; 15. Limfom (cerebral sau cu celule mari de tip B non-Hodgkin); 16. Leucoencefalopatie multifocală progresivă; 17. Nefropatie simptomatică HIV; 18. Cardiomiopatie simptomatică HIV.

CRITERII CLINICE DE STABILIRE A DIAGNOSTICULUI PREZUMPTIV DE INFECŢIE HIV SEVERĂ LA COPIL <18 LUNI ÎN SITUAŢII CÂND TESTAREA VIROLOGICĂ NU ESTE DISPONIBILĂ (OMS, 2007)

Diagnosticul prezumptiv de infecţie HIV severă poate fi stabilit la:

- confirmarea pozitivităţii anticorpilor pentru HIV **şi**
- documentarea unor manifestări definitorii de SIDA*, **sau**
- copil simptomatic cu cel puţin două din următoarele:
  - candidoză orofaringiană;
  - pneumonie severă;
  - septicemie severă.

Alţi factori ce susţin diagnosticul de infecţie HIV severă la un copil HIV seropozitiv:

- decesul mamei din cauza infecţiei HIV avansate;
- CD4+ <20%

* Manifestările clinice indicatoare de SIDA includ unele, dar nu toate din stadiul clinic 4 precum: pneumonia cu Pneumocystis, candidoza esofagiană, meningita cryptococică, toxoplasmoza cerebrală, sindromul de emaciere (Wasting) sau malnutriţie.

COMPARAREA CATEGORIILOR INFECŢIEI HIV CONFORM OMS, 2007 ŞI CDC, 2008, ÎN FUNCŢIE DE NUMĂRUL SAU % LIMFOCITELOR T CD4+			
Clasificarea OMS (adulţi şi copii ≥ 5 ani)		**Clasificarea CDC** (adulţi şi adolescenţi ≥ 13 ani)	
Stadiul	nr CD4+, % CD4+	Stadiul	nr CD4+, % CD4+
Stadiul 1 Infecţie HIV	≥500 celule/ml	Stadiul 1 Infecţie HIV	≥500 celule/ml sau ≥29%
Stadiul 2 Infecţie HIV	350-499 celule/ml	Stadiul 2 Infecţie HIV	200-499 celule/ml sau 14-28%
Stadiul 3 Infecţie HIV avansată	200-349 celule/ml	Stadiul 2 Infecţie HIV	200-499 celule/ml sau 14-28%
Stadiul 4 SIDA	<200 celule/ml sau <15%	Stadiul 3 SIDA	<200 celule/ml sau <14%

1. OMS recomandă raportarea cazurilor de infecţie cu HIV ca infecţie HIV sau infecţie HIV avansată (inclusiv SIDA), pe când CDC recomandă raportarea cazurilor de infecţie HIV în funcţie de stadiu (stadiu 1, stadiu 2, stadiu 3 sau stadiu necunoscut).
2. OMS prezintă 4 categorii clinice pentru clasificare, pe când CDC prezintă doar 3 categorii, combinând stadiul 2 şi 3 din clasificarea OMS în stadiul 2 din clasificarea CDC.
3. Deoarece testarea numărului sau % de celule CD4+ nu este universal disponibilă, OMS recomandă aplicarea criteriilor clinice şi imunologice pentru clasificarea infecţiei HIV. CDC recomandă doar aplicarea criteriilor imunologice, cu excepţia stadiului 3.

7.2 Clasificarea infecţiei HIV/SIDA, CDC, 2008

Conform clasificării CDC, revizuită în 1994, copiii <13 ani cu infecţie HIV au fost clasificaţi în funcţie de manifestările clinice în 4 clase (N, A, B, C), iar conform clasificării CDC, revizuită în 1993, adulţii şi adolescenţii ≥13 ani au fost clasificaţi în 3 clase (A, B, C).

Clasificarea infecţiei HIV, conform CDC, revizuită în 2008, a fost simplificată, fiind excluse categoriile clinice din clasele A şi B, dar păstrate cele definitorii de SIDA din categoria C.

Clasificarea CDC 2008 se axează în principal pe rolul limfocitelor CD4+ ca indicator al imunosupresiei.

CATEGORII CLINICO-IMUNOLOGICE DE INFECȚIE HIV (CDC, 2008)			
	nr CD4+*	% CD4+*	Evidență clinică
Stadiul 1	≥500 celule/ml	≥29%	**și** fără afecțiuni definitorii pentru SIDA în prezent sau antecedente
Stadiul 2	200-499 celule/ml	14-28%	
Stadiul 3 (SIDA)	<200 celule/ml	<14%	**sau** afecțiuni definitorii pentru SIDA în prezent sau antecedente
Stadiu necunoscut (HIV confirmată)	necunoscut	necunoscut	lipsa informației

* Dacă ambele criterii imunologice sunt determinate și nu corespund cu același stadiu imunologic, se va selecta stadiul cel mai avansat.

MANIFESTĂRI CLINICE DEFINITORII DE SIDA (CDC, 2008)

* doar pentru copii <13 ani; *** doar pentru adulți și adolescenți ≥13 ani

1. **Infecții bacteriene** multiple sau recurente*;
2. **Candidoză** esofagiană;
3. **Candidoza** bronhiilor, traheei sau pulmonilor;
4. **Cancer cervical invaziv*****;
5. **Coccidioidomicoză** diseminată sau extrapulmonară;
6. **Cryptococcoză** extrapulmonară;
7. **Criptosporidioză** cronică intestinală (cu diaree >1 lună);
8. **Infecție cu CMV** (cu altă localizare decât ficat, splină sau ganglioni limfatici), la vârsta mai mare de 1 lună;
9. **Retinita cu CMV** (cu pierdere de vedere);
10. **Encefalopatie HIV;**
11. **Infecție cu virus herpes simplex** (ulcer cronic cu durata >1 lună sau infecția bronhiilor, pulmonilor, sau esofagită la vârsta mai mare de 1 lună);
12. **Histoplasmoză**, diseminată sau extrapulmonară;
13. **Isosporidiază**, cronică intestinală (cu diaree >1 lună);
14. **Sarcom Kaposi;**
15. **Pneumonie limfoidă interstițială** sau hiperplazie limfoidă pulmonară*;
16. **Limfom Burkitt;**
17. **Limfom imunoblastic;**
18. **Limfom primar cerebral;**
19. **Infecție cu *Mycobacterium avium* sau *Mycobacterium kansasii*** diseminată sau extrapulmonară;
20. **Infecție cu *Mycobacterium tuberculosis*** cu orice localizare, pulmonară*** , diseminată sau extrapulmonară;
21. **Infecție cu alte mycobacterii** sau specii de mycobacterii neidentificate, de tip diseminat sau extrapulmonar;
22. **Pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii;***
23. **Pneumonie recurentă*****;
24. **Leucoencefalopatie multifocală progresivă;**
25. **Septicemie recurentă cu *Salmonella*** (netifoidică);
26. **Toxoplasmoză cerebrală** cu debut la vârsta mai mare de 1 lună;
27. **Sindrom de emaciere HIV.**

7.3 Categorii clinice de infecţie HIV la adolescenţi şi adulţi (CDC, 1993)

CATEGORIA CLINICĂ A	• Infecţie cu HIV asimptomatică; • Infecţie cu HIV acută; • Limfadenopatie persistentă generalizată ($\geq$ 1 cm, $\geq$ 2 grupe ganglionare extrainghinale, timp de >3 luni).
CATEGORIA CLINICĂ B	**Include, dar nu se limitează la următoarele manifestări cauzate de infecţia cu HIV:** • Angiomatoză bacilară; • Candidoză orofaringiană persistentă; • Candidoză vulvovaginală persistentă, repetată sau lent răspunzătoare la terapia specifică; • Displazie de col (de gravitate medie sau severă) sau carcinom *in situ*; • *Herpes zoster* repetat sau multidermatomal; • Salpingită complicată cu abces tuboovarian; • Leucoplakie viloasă a limbii; • Listerioză; • Neuropatie periferică; • Purpură trombocitopenică idiopatică; • Simptome constituţionale: febră ($\geq$ 38,5°C) sau diaree >1 lună. **Comentarii** • Orice manifestare clinică neoglindită în categoria A sau C este inclusă în categoria clinică B, dacă: a) este cauzată de infecţia cu HIV sau este indicatoare de deficienţă de imunitate mediată celular, sau b) evoluţia bolii este agravată de infecţia cu HIV.

CATEGORIA CLINICĂ C	• Candidoză esofagiană, traheobronşică sau pulmonară; • Cancer invaziv de col uterin; • Caşexia provocată de HIV: • pierdere involuntară >10% din masa corporală de bază asociată cu diaree cronică ≥ 30 de zile sau febră intermitentă sau constantă ≥ 30 de zile, în absenţa altor infecţii, cum sunt: tuberculoza, criptosporidioza, cancer, etc., care ar putea explica pierderea în greutate; • Coccidiomicoză diseminată sau extrapulmonară; • Criptococoză extrapulmonară; • Criptosporidioză intestinală cronică (>1 lună); • Encefalopatie HIV (incapacitate cognitivă sau disfuncţie motorie care intervin în activitatea profesională sau de zi cu zi şi progresează pe parcursul săptămânilor-lunilor, în lipsa altor condiţii/boli decât HIV care ar explica encefalopatia); • Histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară; • Infecţie cu CMV (altă localizare decât ficat, splină sau ganglioni limfatici); • Retinită cauzată de CMV (cu pierdere de vedere); • Infecţie cu HSV: ulceraţie cronică (>1 lună), esofagită, bronşită sau pneumonie; • Infecţie cu MAC sau *Mkansasii* (extrapulmonară sau diseminată); • Infecţie cu *Mtuberculosis* (pulmonară sau extrapulmonară); • Isosporidioză intestinală cronică (>1 lună); • Leucoencefalită multifocală progresivă; • Limfom Burkitt; • Limfom cerebral primar; • Limfom non-Hodgkin; • Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*; • Pneumonie bacteriană recurentă (>1 episod timp de 1 an); • Sarcom Kaposi; • Septicemie cu *Salmonella non-typhi*, recurentă; • Toxoplasmosă cerebrală.

CATEGORII CLINICO-IMUNOLOGICE DE INFECŢIE HIV LA ADOLESCENŢI ŞI ADULŢI

Categoria imunologică		Categoria clinică		
	Nr celule T CD4+	A	B	C
1	≥ 500 ml	A1	B1	**C1**
2	200-499/ml	A2	B2	**C2**
3	<200/ml	**A3**	**B3**	**C3**

<u>In SIDA se includ categoriile clinico-imunologice</u>: A3, B3, C1-C3

- Un pacient încadrat odată într-o anumită categorie nu se poate întoarce într-o categorie anterioară, chiar dacă, sub tratament, statutul său biologic s-a ameliorat considerabil.

CORELAŢIA ÎNTRE Nr. CELULE T CD4+ ŞI % T CD4+

Categoria imunologică	Nr celule T CD4+	% celule T CD4+
1	≥ 500/ml	≥ 29
2	200-499/ml	14-28
3	<200/ml	<14

7.4 Categorii clinice de infecţie HIV la copiii sub 13 ani (CDC, 1994)

CATEGORII CLINICE DE INFECŢIE HIV LA COPIII SUB 13 ANI (CDC, 1994)	
CATEGORIA CLINICĂ N	□ Copiii care nu prezintă manifestări clinice provocate de infecţia cu HIV sau au una din condiţiile caracteristice categoriei A.
CATEGORIA CLINICĂ A	**Cel puţin două dintre următoarele manifestări cauzate de infecţia cu HIV:** □ Limfadenopatie persistentă (≥ 0,5 cm, >2 grupe ganglionare, bilateral = 1 grupă); □ Hepatomegalie; □ Splenomegalie; □ Dermatită; □ Parotidită; Infecţie persistentă a căilor aeriene superioare, sinuzită sau otită medie.
CATEGORIA CLINICĂ B	**Include, dar nu se limitează la următoarele manifestări cauzate de infecţia cu HIV:** □ Anemie (<8 gm/dL), neutropenie (<1000/mm^3) sau trombocitopenie (<100000/ mm^3) persistentă ≥ 30 de zile; □ Candidoză orofaringiană persistentă (>2 luni) la un copil cu vârsta >6 luni; □ Cardiomiopatie; □ Diaree recurentă sau cronică; □ Hepatită cronică; □ *Herpes zoster* repetat sau multidermatomal; □ Stomatită cu HSV, recurentă (>2 episoade într-un an); □ Infecţie cu HSV: bronşită, pneumonie sau esofagită la un copil cu vârsta <1 lună; □ Infecţie cu CMV la un copil cu vârsta <1 lună; □ Leiomiosarcom; □ Meningită bacteriană, pneumonie sau septicemie (1 episod); □ Pneumonie interstiţială limfoidă sau complexul hiperplaziei pulmonare limfoide; □ Nefropatie; □ Nocardioză; □ Febră persistentă >1 lună; □ Toxoplasmoză la un copil cu vârsta <1 lună; □ Varicelă diseminată (complicată). **Comentarii** Orice manifestare clinică cauzată de infecţia cu HIV neoglindită în categoria A sau C este inclusă în categoria clinică B.

CATEGORIA CLINICĂ C	☐ Candidoză esofagiană, traheobronşică sau pulmonară; ☐ Caşexie provocată de HIV: a) pierdere involuntară >10% din masa corporală de bază sau b) scădere cu cel puţin două percentile în graficul greutate-vârstă la un copil ≥ 1 an, sau ☐ c) <5 percentile în graficul greutate-înălţime la două măsurători consecutive într-un interval ≥ 30 de zile, asociate cu diaree cronică sau febră intermitentă sau constantă ≥ 30, în absenţa altor infecţii, cum sunt tuberculoza, criptosporidioza, cancer etc, care ar putea explica pierderea în greutate; ☐ Coccidiomicoza diseminată (altă localizare decât plămâni, ganglioni limfatici cervicali sau hilari); ☐ Criptococoza extrapulmonară; ☐ Criptosporidioză, isosporidioză cu diaree persistentă (≥ 1 lună) ☐ Encefalopatie HIV: următoarele determinări progresive (una sau mai multe) prezente pe o perioadă ≥ 2 luni în absenţa unei maladii concomitente, alta decât infecţia cu HIV, care să le poată explica: a) pierderea capacităţii de dezvoltare sau diminuarea capacităţilor intelectuale, verificată cu ajutorul unei scale de dezvoltare standard sau prin teste neuropsihologice, b) deficienţa de creştere a craniului sau microcefalie dobândită, demonstrată prin măsurări ale circumferinţei craniului sau atrofie a creierului demonstrată prin tomografie computerizată sau imagiere prin rezonanţă magnetică (pentru copiii <2 ani sunt necesare imagini seriate), c) deficit motor simetric dobândit, manifestat prin două sau mai multe din următoarele: pareză, reflexe patologice, ataxie sau tulburări de mers; ☐ Histoplasmoză diseminată (altă localizare decât plămâni, ganglioni limfatici cervicali sau hilari); ☐ Infecţii bacteriene severe multiple sau recurente (orice combinaţie a cel puţin două infecţii confirmate prin culturi microbiene, în perioada de 2 ani) dintre următoarele tipuri: septicemie, pneumonie, meningită, infecţii de os sau articulaţie, abces al unui organ intern sau cavitate a corpului (excluzând otita medie, abcese superficiale ale pielii sau ale mucoaselor, ori infecţii cauzate de cateter); ☐ Infecţie cu CMV (altă localizare decât ficat, splină sau ganglioni limfatici) la un copil cu vârsta >1 lună; ☐ Infecţie cu HSV: ulceraţie cronică (>1 lună), esofagită, bronşită sau pneumonie la un copil cu vârsta >1 lună; ☐ Infecţie cu *Mtuberculosis* (diseminată sau extrapulmonară); ☐ Infecţie cu alte specii de *Mycobacterium*, identificate sau nu, diseminată (altă localizare decât plămâni, piele, ganglioni limfatici cervicali sau hilari); ☐ Leucoencefalită multifocală progresivă; ☐ Limfom cu celule mici neclivate (Burkitt), imunoblastic sau cu celule mari de fenotip necunoscut; ☐ Limfom cerebral primar; ☐ Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*; ☐ Sarcom Kaposi; ☐ Septicemie cu *Salmonella non-typhi*, recurentă; Toxoplasmosă cerebrală la un copil cu vârsta >1 lună.

CATEGORIILE CLINICO-IMUNOLOGICE:

Categoria imunologică		Vârsta <12 luni		Vârsta 1-5 ani		Vârsta 6-12 ani	
		ml	%	ml	%	ml	%
1	Fără evidenţă de imunosupresie	≥ 1500	≥ 25	≥ 1000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2	Imunosupresie moderată	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3	Imunosupresie severă	<750	<15	<500	<15	<200	<15

In SIDA se includ categoriile clinico-imunologice: C1-C3 şi pneumonia limfoida interstiţială din categoria clinică B

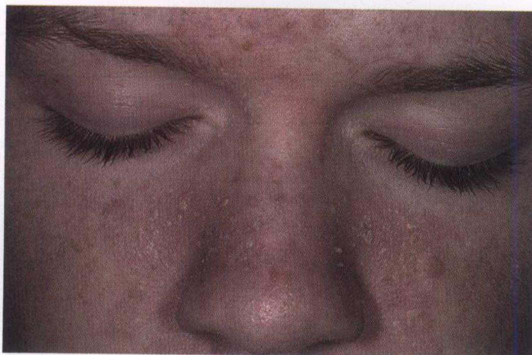
- Copiii expuşi infecţiei cu HIV perinatal, al căror statut infecţios nu a fost confirmat, vor fi clasaţi în categoria clinico-imunologică respectivă cu adăugarea prefixului E (EN1-3, EA1-3 etc).
- Un pacient încadrat odată într-o anumită categorie nu se poate întoarce într-o categorie anterioară, chiar dacă, sub tratament, statutul său biologic s-a ameliorat considerabil.

8. MANIFESTĂRI CUTANEO-MUCOASE ASOCIATE HIV/SIDA

Simptomatologia cutaneo-mucoasă poate apărea înaintea infecţiilor şi neoplaziilor viscerale grave, recunoaşterea sa ca manifestare prezumptivă poate fi de mare utilitate epidemiologică şi terapeutică.

Dermatita seboreică

Evocatoare pentru infecţia cu HIV este apariţia bruscă, cu intensitate severă, la pacienţii care nu suferiseră anterior de o astfel de afecţiune. Se manifestă clinic prin mici plăci eritematoase, acoperite de scuame unsuroase şi gălbui, însoţite de senzaţie de prurit. Leziunile pot fi localizate la nivelul pielii capului, la nivelul feţei, conductul auditiv extern sau la nivelul trunchiului (regiune presternală, interscapulovertebrală), regiune axilară, ombilicală, inghinală, submamară, anogenitală). La persoanele HIV-infectate se observă o afectare mai vastă, elementele persistă mai mult timp şi recidivează mai des.



Dermatita seboreică

- Tratament:
  - o Preparate care conţin agenţi antifungici – (sulfură de seleniu, zinc pirition, derivaţi de azol etc) – reduc colonizarea cu Pityrosporum ovale (Malassezia furfur);
  - o Steroizi topici – rol antiinflamator;
  - o Agenţi keratolitici (care conţin acid salicilic) – pentru îndepărtarea crustelor grase;
  - o La pacienţii cu terapie HAART boala are o evoluţie mai lentă sau poate regresa spontan.

Zona zoster

Zona zoster este observată la 10-20% dintre pacienţii cu infecţie HIV, fiind deseori primul indicator clinic al imunodeficienţei. În timp ce leziunile pot fi întinse peste câteva dermatoame şi poate fi văzută o diseminare cutanată francă, implicarea viscerală este rară. Zona zoster are tendinţa la recurenţă, cu o frecvenţă a recidivelor de aproximativ 20%. Apariţia zonei zoster după debutul HAART face parte din sindromul de reconstrucţie imună.



Herpes Zoster multidermatomal

Tratamentul *zonei zoster* (în limitele dermatomului)				
Remediu	Doza	Frecvenţa de administrare	Mod de administrare	Durata tratamentului
Aciclovir	800 mg	5 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile sau până la uscarea leziunilor
Famciclovir	500 mg	3 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile sau până la uscarea leziunilor
Tratamentul *zonei zoster* diseminat cu leziuni cutanate, oculare şi viscerale				
Aciclovir	10 mg/kg	3 ori în 24 ore	IV	7-10 zile
Foscarnet	60 mg/kg 40 mg/kg	2 ori în 24 ore 3 ori în 24 ore	IV	7-10 zile

Infecţia cu papiloma virus

Papiloma virusurile umane (HPV) sunt în jur de >100 - 150 de tipuri şi infectează atât pielea, precum şi mucoasele. Se disting diverse tipuri de veruci:

I. Verucile vulgare (negii) se localizează pe mâini, plante, genunchi (rar), coate (rar), apar frecvent la copii şi tineri, rar la adulţi. Sunt proeminente (diametru de 1cm) cu suprafaţa neregulată, verucoasă, culoare alb-gălbuie sau brună, izolate, grupate sau confluente. Când sunt localizate pe palme sau pe tălpi pot fi dureroase.

II. Verucile plane se localizează pe faţă, dosul mâinilor, picioare, apar mai frecvent la copii, au forma aplatizată, suprafaţă netedă, dimensiuni mici (mm)

III. Verucile ano-genitale (condiloame acuminate) sunt leziuni tumorale cu aspect conopidiform, albicioase, moi, multifocale, cu tendinţa de grupare în placarde.

Verucile şi condiloamele acuminate sunt frecvente la pacienţii HIV-pozitiv şi adesea refractare la terapie, recidiva fiind regulă. Infecţia extinsă cu papiloma virus (veruci plane) este inclusă în stadiul clinic 2 al clasificării clinice de infecţie HIV la copii <15 ani (OMS, 2007).



Veruci vulgare

Displazia intraepitelială a cervixului sau anusului

Aceasta entitate este din ce în ce mai recunoscută ca o complicaţie în stadiile avansate ale infecţiei HIV. Ea este asociată cu virusul papiloma uman şi se corelează cu dezvoltarea subiacentă a unei neoplazii intraepiteliale şi, în final, a unui cancer invaziv. Din aceste motive, toţi pacienţii cu infecţie HIV vor fi examinaţi periodic rectal şi/sau pelvian cu frotiu Papanicolau, pentru a se evidenţia displazia celulară.

Leucoplazia păroasă a limbii

Leucoplazia păroasă a limbii este o infecţie cronică cu virus Epstein Barr a celulelor epiteliale ale limbii, întâlnită frecvent în cursul infecţiei HIV. Leucoplazia păroasă se caracterizează prin apariţia unor striaţiuni albe, verticale, paralele, neregulate, de dimensiuni variabile (mm sau cm), nedetaşabile, localizate mai ales la nivelul marginilor laterale ale limbii, bilateral, se extind rareori spre faţa dorsală sau ventrală a limbii sau spre mucoasa bucală. Sunt în general asimptomatice, rareori exprimându-se prin arsuri, dureri sau senzaţie de corp străin pe limbă. Disconfortul este mai degrabă estetic decât funcţional.

Nu există un tratament specific pentru leucoplachia viloasă a cavităţii bucale.



Leucoplazia păroasă

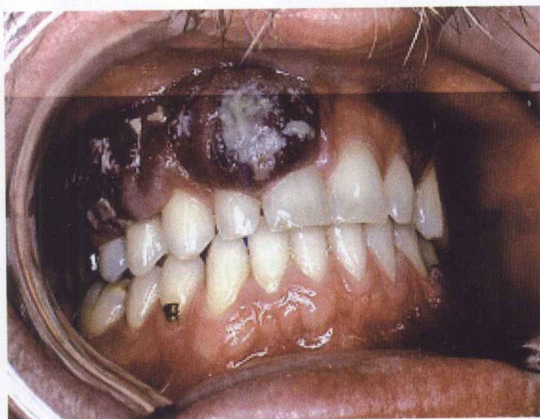
Sarcom Kaposi

Sarcomul Kaposi este proliferarea malignă a ţesutului conjunctiv, dezvoltată pe seama celulelor endoteliale ale vaselor sangvine, precum şi a anumitor celule ale dermului, fibroblaştii. Agentul patogen al SK este virusul

herpetic uman, tip 8. Elementele cutanate prezintă în sine papule sau noduli hiperpigmentaţi, albăstrui sau purpurii, de regulă indolori, bine delimitaţi, pot fi acompaniaţi cu limfostază. Apar în oricare parte a corpului, în particular pe faţă şi trunchi. Boala Kaposi la pacienţii cu SIDA diferă de sarcomul Kaposi clasic, prin aceea că apare la indivizi tineri, aproximativ jumătate dintre aceştia au leziuni viscerale (gastrointestinale, pulmonare sau ale ganglionilor limfatici). În formele neepidemice de boala Kaposi, leziunile extracutanate apar numai într-o proporţie de 10 %.

Diagnoza este stabilită în baza tabloului clinic şi este confirmată la examenul histologic al bioptatului ţesuturilor afectate.

SK este o afecţiune oncologică, care urmează să fie tratată de oncolog. La pacienţii cu terapie HAART boala are o evoluţie mai lentă sau poate regresa spontan.





Sarcom Kaposi

Limfadenopatia generalizată persistentă (LGP)

În contextul HIV acută ganglionii afectaţi sunt caracterizaţi prin creştere în dimensiuni, consistenţă moale la palpare, absenţa durerilor şi tendinţa resorbţiei spontane într-un interval mai scurt de 3 luni.

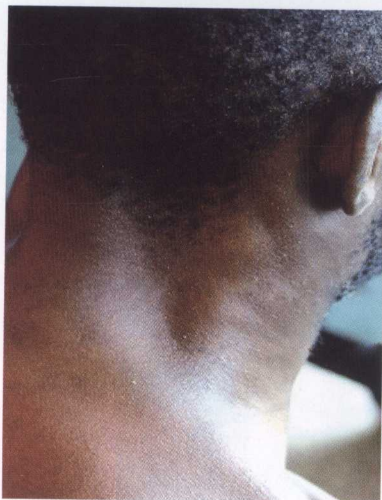
Limfadenopatia generalizată persistentă (LGP) este definită drept creştere a dimensiunilor nodulilor limfatici (cu diametru mai mare de 1 cm), a două sau mai multe grupuri de ganglioni limfatici (cu excepţia celor inghinali), care persistă mai mult de o lună. În boala HIV cronică, limfadenopatia generalizată persistentă se produce după luni sau chiar ani de la contaminare cu HIV, fiind un semn de prognostic sever al trecerii de la un stadiu relativ benign la o evoluţie accelerată către SIDA. În majoritatea cazurilor la examenul histologic al nodului limfatic sunt depistate doar «hiperplazia reactivă» sau «hiperplazia foliculară».

Indicaţiile pentru biopsia nodulilor limfatici:

I. Creşterea pronunţată a dimensiunilor nodulilor limfatici (cel puţin, un nodul limfatic cu diametrul >3 cm);

II. Sunt depistaţi noduli limfatici măriţi în dimensiuni şi asimetrici;

III. Creşterea în dimensiuni a nodulilor limfatici perihilari la examenul radiologic.



Limfadenopatia generalizată persistentă

Parotidita cronică sau recurentă

În 20-30% din cazurile de infecţie HIV la copil apare o parotidită cronică hipertrofică (în lipsa altor cauze explicabile). Frecvent este în asociere cu pneumonia interstiţială limfoidă.



Parotidită cronică

Gingivite şi parodontite

Eritemul gingival liniar poate fi localizat sau generalizat. Este situat, mai ales, la nivelul papilelor interdentare şi pe marginea gingivală liberă; în stadiile mai avansate se poate extinde la nivelul gingiei fixe. Se prezintă ca un lizereu eritematos de culoare roşie, sângerează uşor la atingere. Parodontita marginală ulceronecrotică rapid progresivă poate fi localizată sau generalizată. Se caracterizează prin leziuni distructive ale gingiei şi ale osului alveolar. Etiologia este, de obicei, polimicrobiană, fiind reprezentată de asocieri de bacterii aerobe şi anaerobe.



A. Eritemul gingival linear



B. Paradontita

Etiologia gingivostomatitei ulcerative este, de obicei, dificil de stabilit, ea poate fi provocată de VHS, CMV, HIV, fungi, polimicrobiană, medicamentoasă etc.

Molluscum contagiosum

Este cauzată de molluscipox virus, un membru al familiei poxviridae. Se caracterizează prin leziuni papuloase roz-galbui, cu centru ombilicat, suprafaţă lucioasă, diametru de 0,5-1cm şi mai mari, relativ dure la palpat. La pacienţii imunodeprimaţi leziunile pot fi multiple, lăsat netratat poate căpăta dimensiuni gigante şi suprainfecta.

Tratamentul se face cu crioterapia, cauterizarea, terapia prin laser.





Moluscum contagios

Candidoza bucală

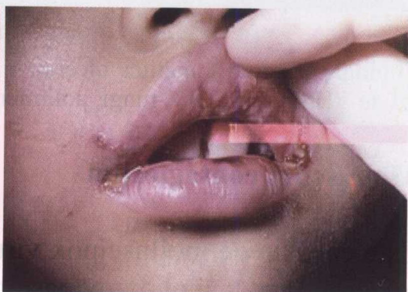
Sunt cele mai frecvente manifestări bucale întâlnite în infecţia HIV. Apariţia la un tânăr a unei candidoze bucale în absenţa unei cauze favorizante (antibioticoterapie, etc.) obligă la efectuarea serologiei HIV. Există patru tipuri de candidoze bucale: I. candidoza eritematoasă; II. candidoza pseudomembranoasă (plăci albe, detaşabile la grataj, care lasă zone hemoragice); III. candidoza hiperplazică (plăci albe nedetaşabile la grataj, localizate la nivelul mucoasei jugale, bilateral); IV. cheilita angulară (localizată la nivelul comisurilor bucale).





A. Candidoza eritematoasă; B. Candidoza pseudomembranoasă





C. Candidoza hiperplazică; D. Cheilita angulară

Tratamentul candidozei cavităţii bucale				
Agentul medicamentos	Doza	Frecvenţa administrării	Modul de administrare	Durata tratamentului
Fluconazol	100 mg	2 ori în 24 ore	Per os	7 zile
Itraconazol	200-400 mg	1 dată în 24 ore	Per os	7 zile

Infecţie cu virus herpes simplex

Inclusă în stadiul clinic 4, conform clasificării OMS 2007 (orolabială, genitală sau anorectală; >1 lună sau infecţie viscerală de orice durată). Diagnosticul de infecţie cu VHS este stabilit, de regulă, în baza manifestărilor clinice tipice: vezicule grupate în buchete, ce se rup uşor, determinând eroziuni superficiale dureroase care se acoperă de cruste.



A. Herpes simplex labial



B. Herpes simplex ano-genital şi cutanat

Agentul medicamentos	Doza	Frecvenţa administrării	Modul de administrare	Durata tratamentului
Tratamentul infecţiei VHS, forma uşoară				
Aciclovir	400 mg	3 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile
Famciclovir	250 mg	3 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile
Valaciclovir	1 g	2 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile
Tratamentul infecţiei VHS, recidivante				
Aciclovir	800 mg	5 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile
Famciclovir	500 mg	3 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile
Valaciclovir	1 g	2 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile
Tratamentul infecţiei VHS, forma gravă				
Aciclovir	10 mg/kg	3 ori în 24 ore	IV	7-10 zile
Valaciclovir	1 g	2 ori în 24 ore	Per os	7-10 zile
Tratamentul infecţiei VHS, forma gravă cu afectarea organelor interne				
Aciclovir	10 mg/kg	3 ori în 24 ore	IV	14-21 zile
Foscarnet	40-60 mg/kg	2 ori în 24 ore	IV	14 zile

9. MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE ÎN INFECŢIA HIV/SIDA

Pacienţii infectaţi HIV pot prezenta o varietate de anomalii neurologice datorate fie infecţiilor oportuniste sau neoplasmelor, fie efectelor directe ale HIV sau ale produselor sale. Este estimat că 39-70% din toţi pacienţii cu SIDA dezvoltă afecţiuni neurologice.

Cele mai frevente cauze ale afectării SNC în SIDA sunt:

- toxoplasmoza (10-33%);
- limfomul cerebral primar (2-10%);

- leucoencefalita multifocală progresivă (PML, 10%);
- meningita criptococcozică 5-7%.

SPECTRUL MANIFESTĂRILOR NEUROLOGICE	
Cauzele posibile ale afectării neurologice: 1. HIV; 2. Infecţii oportuniste; 3. Neoplaziile; 4. Complicaţiile tratamentului ARV.	
Meningita	□ HIV; □ Criptococcus neoformans; □ Mycobacterium tuberculosis; □ Treponema palidum; □ Listeria monocitogenes; □ Limfomatoasă metastatică.
Encefalita	<u>Non focală:</u> □ Encefalopatia HIV; □ CMV; □ HSV; □ Aspergillus. <u>Focală:</u> □ Leucoencefalita multifocală progresivă; □ Toxoplasma; □ Limfom cerebral primar; □ Tuberculom; □ Criptococcom; □ Accident vascular; □ HZV.
Măduva spinării	□ Mielopatia vacuolară; □ CMV mieloradiculopatia; □ VZV mielita; □ Limfom spinal.
Neuropatie periferică	□ Polineuropatii acute demielinizante; □ Mononevrita multiplex; □ Polineuropatii distale simetrice: o CMV; o Treponema palidum; o Mycobacterium tuberculosis; o Limfom; o HZV; o Nutriţională (B12, B6); o Medicamentoasă (ddI, ddC, d4T, INH, ETB).

Encefalopatia HIV

Encefalopatia HIV (demenţa asociată HIV, complexul de demenţă asociat SIDA) apare târziu în evoluţia infecţiei HIV şi se dezvoltă la 1/4 din pacienţi. Riscul şi severitatea encefalopatiei cresc pe măsură ce funcţiile imune scad. Timpul mediu de supravieţuire de la debutul demenţei severe (CD4+<100) s-a mărit de la 6 luni în perioada pre-HAART până la 38,5 luni în perioada post-HAART.

Manifestări clinice

Boala progreseaza lent, timp de săptămâni şi luni de zile. Tabloul clinic este acela al unei demenţe subcorticale caracterizate prin triada:

1. Deteriorare cognitivă:
   slabă concentrare, bradipsihie, tulburări de memorie;
2. Deteriorare motorie:
   <u>în stadiile timpurii</u>:
   poate fi normal sau poate decela tulburări subtile ale mişcărilor membrelor, gesturi stângace, nesiguranţă la mers, vertij şi tulburări de oculomotricitate (sacadarea urmăririi cu privirea, tulburări de convergenţă):
   <u>mai târziu apar</u>:
   semne de eliberare fronto-temporală, tremor al extremităţii membrelor, hiperreflectivitate osteo-tendinoasă, clonus, spasticitate, scăderea forţei musculare, tulburări de coordonare;
   <u>în stadiile terminale</u>:
   după o progresie de câteva luni, apare stadiul psihomotor sever, cu tetra sau parapareză, mioclonii, incontinenţă sfincteriană, mergând până la mutism akinetic;
3. Tulburări de comportament:
   apatie, reducerea spontaneităţii, retragere socială.

Probleme de diagnostic se pun în special la început, în faţa unor tulburări discrete ca: tulburări de atenţie, uşoare tulburări de memorie, distractivitate, labilitate afectivă, impresia de lentoare a funcţiilor mentale, apatie ce antrenează retragere socială. Este recomandabil pentru toţi pacienţii cu infecţie HIV să aibă o mini-examinare de bază a statusului mental.

Stadializarea clinică a complexului de demenţă asociat SIDA	
Stadiul 0	Funcţii motorii şi mintale normale
Stadiul 0,5	Lipsa simptomelor sau acestea sunt minime, echivoce, fără afectarea capacităţii de muncă sau de efectuare a activităţilor zilnice. Pot fi prezente semne uşoare (răspunde cu greutate, lentoare în mişcările oculare sau ale extremităţilor). Forţa musculară şi mersul sunt normale.
Stadiul 1 (uşor)	Poate să efectueze munca şi activităţile zilnice (efectuează mai greu acţiunile mai complicate), dar există dovezi clare ale înrăutăţirii activităţilor funcţionale, motorii sau intelectuale (semne şi simptome ce pot include performanţă la testările neuropsihice). Poate să se deplaseze neasistat.
Stadiul 2 (moderat)	Poate să efectueze activităţile de bază de autoîntreţinere, dar nu poate să meargă sau să realizeze activităţi mai solicitante. Poate fi tratat ambulator, dar poate necesita un ajutor.
Stadiul 3 (sever)	Incapacitate intelectuală majoră (nu poate urmări ştirile sau evenimentele personale, nu poate susţine o conversaţie complexă, lentoare considerabilă în toate mişcările) sau incapacitate motorie (nu se poate deplasa neasistat, adesea cu lentoare şi stângăcii ale braţelor).
Stadiul 4 (terminal)	Aproape vegetativ. Înţelegerea şi manifestările intelectuale şi sociale sunt la un nivel rudimentar. Mut sau aproape mut. Paraparetic sau paraplegic cu incontinenţă urinară şi fecală.

Manifestări clinice la copii

La copii, encefalopatia HIV se caracterizează prin următoarele determinări progresive (una sau mai multe), prezente pe o perioadă ≥ 2 luni în absenţa unei maladii concomitente, alta decât infecţia cu HIV, care să le poată explica:

a) pierderea capacităţii de dezvoltare sau diminuarea capacităţilor intelectuale, verificată cu ajutorul unei scale de dezvoltare standard sau prin teste neuropsihologice;

b) deficienţa de creştere a craniului sau microcefalie dobândită, demonstrată prin măsurări ale circumferinţei craniului sau atrofie a creierului demonstrată prin tomografie computerizată sau imagiere prin rezonanţă magnetică (pentru copii <2 ani sunt necesare imagini seriate);

c) deficit motor simetric dobândit, manifestat prin două sau mai multe din următoarele: pareză, reflexe patologice, ataxie sau tulburări de mers.

Investigaţii paraclinice

Examenul imagistic al SNC demonstrează:

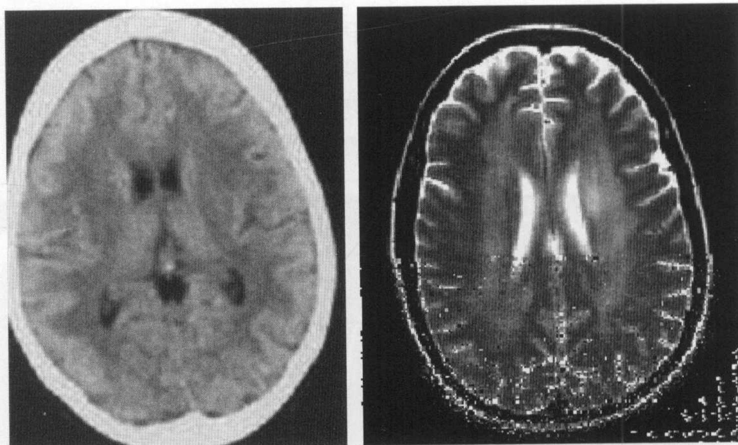
- atrofie cerebrală difuză, cu proeminenţa şanţurilor corticale;
- lărgirea ventriculilor.

în TC:

- □ arii hipodense situate paraventricular, fără efect de masă;

în RMN:

- □ arii hiperdense paraventricular şi centrul semioval în T2 şi arii izointense în T1.



Encefalopatia HIV:
TC (www.neurographics.org/2/1/1/13shtml).
RMN T2 (aidscienceorg//1999/08/Imaging/indexasp).

Tratament

Deşi nu există tratament specific pentru encefalopatia HIV, tratamentul cu antiretrovirale poate aduce un beneficiu.

Toxoplasmoza cerebrală

Toxoplasmoză cerebrală reprezintă un sindrom de reactivare şi este o complicaţie tardivă, diagnosticată în 8-15% din cazuri de SIDA.

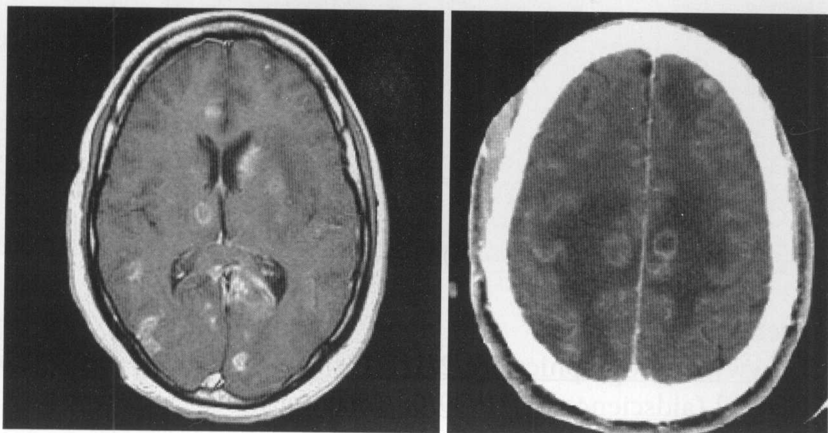
Manifestări clinice

- □ debut în câteva zile sau 1-2 săptămâni;
- □ febra este prezentă în 30-47% din cazuri;
- □ manifestări ale deficitului neurologic focal se depistează în 90% din cazuri;
- □ sindromul meningian este diagnosticat exclusiv în cazurile de învecinare directă a meningelui cu regiunea afectată.

Investigaţii paraclinice

Examenul imagistic al SNC demonstrează:

- multiple leziuni de dimensiuni de la cîţiva mm – până la 4 cm cu multiple localizări în 80% din cazuri;
- edemul adiacent perilezional de diferită intensitate;
- prezenţa semnelor de focar;
- la CT leziunile sunt iso- sau hipodense, la RMN în T1 leziunile sunt izo-/ hipointense şi în T2 - de o intensitate variabilă;
- accentuare inelară a leziunilor la administrarea de contrast. Inelul de contrast este subţire şi bine conturat.



Toxoplasmoza SNC:
RMN T1+contrast (aidscience.org//1999/08/Imaging/index.asp).
RMN T1+contrast (depts.washington.edu//case3/discussion.html).

Teste serologice:

- Determinarea imunoglobulinelor anti-Toxoplasma poate fi nerelevantă (fals negativ, titre mici, lipsa creşterii titrului) în 16-22% din cazuri.

Teste de biologie moleculară:

- PCR pentru detectarea ADN la T. gondii din LCR (sensibilitatea 83%, specificitatea 95%).

Tratament

Tratamentul toxoplasmozei				
Remediul	Doza	Frecvenţa de administrare	Modul de administrare	Durata curei de tratament

Pirimetamina	200 mg	unică (doza de atac)	Per os	unică
		ulterior		
Pirimetamina	25 mg sau 50 mg	3 ori/zi sau 2 ori/zi	Per os	6-8 săptămâni
		plus		
Acid folic	15 mg	1 dată/zi	Per os	6-8 săptămâni
		plus		
Sulfadiazina	1 g	4 ori/zi	Per os	6-8 săptămâni

În schema prezentată în tabel, sulfadiazina poate fi substituită prin unul din următoarele remedii:

- clindamicină, 600 mg i/v sau per os, 4 ori/zi, timp de 6 săptămâni,
- azitromicină, 1200 mg per os, 1 dată/zi, timp de 6 săptămâni,
- claritromicină, 1 g per os, 2 ori/zi, timp de 6 săptămâni,
- atovaquona, 750 mg per os, 4 ori/zi, timp de 6 săptămâni.

Alternativă optimă: TMP/SMX 10/50 mg/kg/zi, timp de 30 de zile.

Unii pacienţi pot necesita o durată mai lungă de tratament. Nu există recomandări standard: decizia este luată în baza indicaţiilor clinice şi a rezultatelor TC.

Pentru profilaxia secundară (după un episod de toxoplasmoză cerebrală) sunt utilizate jumătate din dozele remediilor care formează schemele eficiente, utilizate în tratamentul toxoplasmozei acute. Profilaxia secundară durează până când numărul limfocitelor CD4+ va rămâne la nivel de >200/mcl timp de 3 luni.

Limfom cerebral primar

Limfomul cerebral primar (LCP) este o formă agresivă de limfom non-Hodgkinian. Este o manifestare tardivă a infecţiei HIV (limfocitele T CD4+ <200 celule/ml).

Manifestări clinice

Simptomatologia clinică diferă în funcţie de localizarea tumorei şi se caracterizează prin:

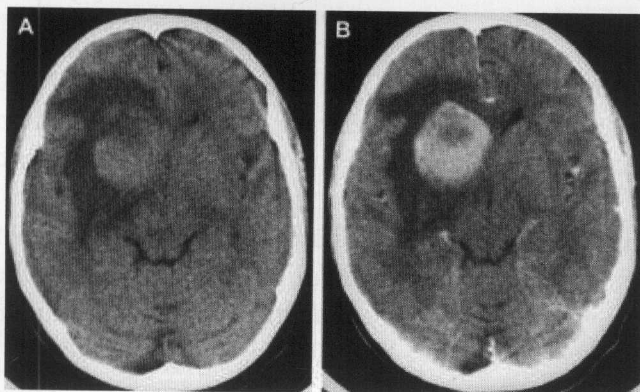
- ☐ debut subacut în zile-săptămâni;
- ☐ deficit focal neurologic (hemipareză, disfazie) la > 50% din cazuri;
- ☐ modificări ale statusului mental (pierdere de memorie, confuzie etc);
- ☐ cefaleea indică o implicare meningiană sau creşterea presiunii intracraniene, rareori fiind un simptom solitar;

- convulsiile apar la 15% din cazuri;
- simptome de HIC – hipertensiune intracraniană (cefalee, vome, edem papilar) apar la 1/3 dintre pacienţi;
- în 1/3 din cazuri se diagnostichează manifestări nespecifice neoplazice – febră, transpiraţii nocturne, pierderi în greutate.

Investigaţii paraclinice

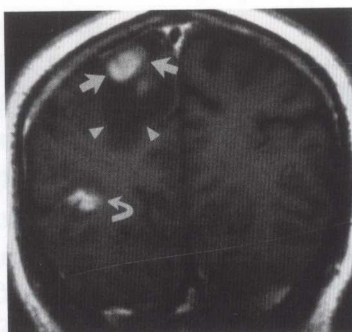
Examenul imagistic al SNC demonstrează:

- leziuni solitare în 50% cazuri;
- prezenţa semnelor de focar cu edem vazogenic perilezional;
- divers desen imagistic la administrarea substanţei de contrast (inclusiv acumularea inelară în 64% din cazuri);
- la CT tumora este izodensă sau hiperdensă comparativ cu creierul, cu prinderea substanţei de contrast în majoritatea cazurilor;
- la RMN tumora este izo-/hipodensă în imaginile T1 şi cu semnal variabil în T2 (mai des izo- sau hiperdensă, ocazional – hipodensă).



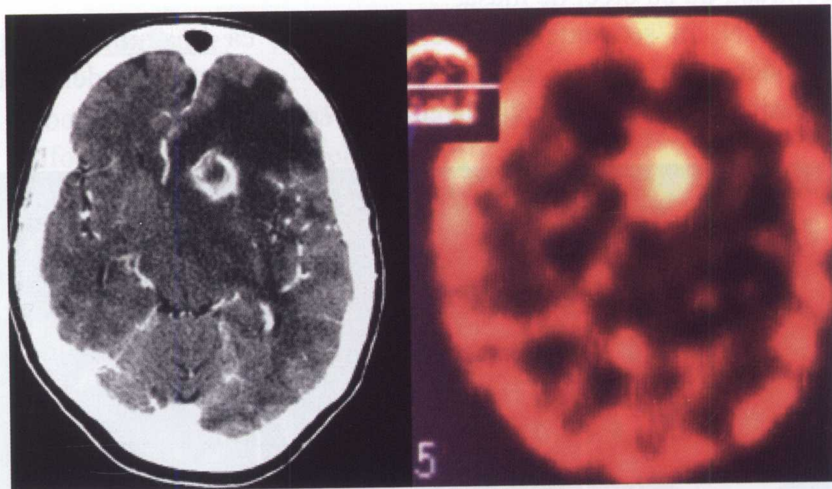
Limfom cerebral primar:
CT axială fără contrast (www.yassermetwally.com/blog/?p=210)
CT axială + contrast (www.yassermetwally.com/blog/?p=210)

Administrarea substanţei de contrast paramagnetic (Gadolinium) în doze adecvate greutăţii corporale are sensibilitate crescută în decelarea ţesuturilor vasculare, contrastul apare hiperintens în imaginile T1 şi furnizează indicaţii asupra perfuziei cerebrale.



Limfom cerebral primar; RMN T1 + gadolium; două leziuni de LCP cu edem vazogenic (www.ajronline.org/cgi/content/full/176/5/1319#FIG8)

Pacienţii cu SIDA care nu prezintă semne clinice şi imagistice tipice pentru toxoplasmoză cerebrală sau limfom, necesită a fi examinaţi cu Tl (talium-201) prin SPECT. Rezultatul pozitiv la scanare ridică suspiciunea referitor la un limfom primar (dat fiind faptul unui proces metabolic intens).



Limfom cerebral primar; Thallium SPECT
aidscience.org//1999/08/Imaging/index.asp

Leucoencefalita multifocală progresivă (PML)

Leucoencefalita multifocală progresivă este diagosticată la 1-10% din pacienţii cu SIDA. Este o afecţiune demielinizantă a sistemului nervos central, produsă prin reactivarea virusului JC (familia Papovaviridae). Infecţia primară cu JCV evoluează inaparent în majoritatea cazurilor până la vârsta adultă (80-90% din populaţia generală are anticorpi tip IgG împotriva JC).

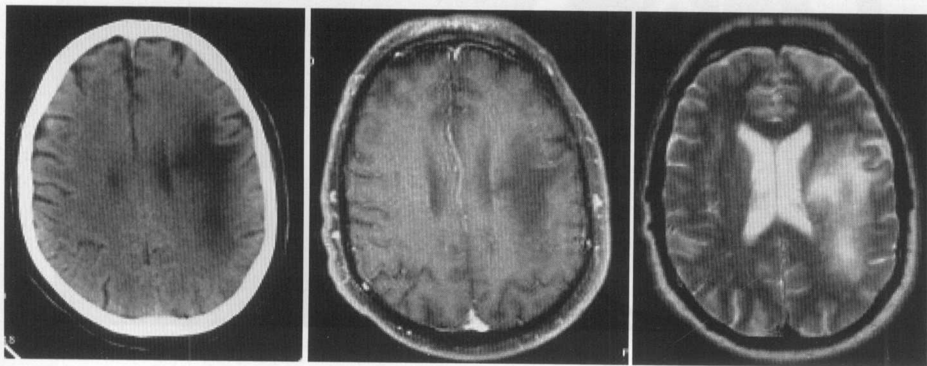
Manifestări clinice

Simptomatologia clinică este cauzată de liza oligodendrocitelor, fenomen rezultat în apariția focarelor confluente de dezagregare a mielinului. Tabloul clinic este nespecific, semnele şi simptomele sunt corespunzătoare topografiei zonelor lezate. Debutul este subacut timp de câteva saptămâni cu evoluție afebrilă, continuă şi progresivă. Nu apare sindromul de hipertensiune craniană. Cele mai frecvente manifestări sunt tulburări ale statusului mental, vederii şi motilității.

Durata supravieţuirii este de obicei mai mică de 6 luni, în medie 4 luni, mai ales în lipsa tratamentului ARV, iar prognosticul este foarte rezervat.

Investigații paraclinice

- leziuni multiple (foarte rar solitare, cu precădere la debutul bolii), asimetrice, confluente;
- pot apărea oriunde în substanţa albă, cu o oarecare tendinţă de a predomina în zonele temporo-occipitale;
- au dimensiuni de la 1 mm până la câţiva centimetri;
- la CT leziunile sunt hipodense, de obicei, nu captează substanţă de contrast, nu au efect de masă;
- la RMN, în secvenţele T1 leziunile apar ca imagini demielinizante hipodense (închise la culoare), în T2 – ca nişte arii delimitate slab hiperintense (zone deschise la culoare – albe).



PML (emedicine.medscape.com/article/343475-imaging):
A) CT fără contrast; B) RMN T1; C) RMN T2

Tratament

La ora actuală, există date care certifică faptul că HAART ameliorează supravieţuirea în PML. Sunt indicate substanţele care pătrund în SNC.

Meningita criptococcozică

Criptococoza este o infecţie cauzată de fungul *Cryptococcus neoformans* *C.neoformans,* varianta *neoformans,* este larg răspândită în natură şi poate fi izolată din sol, din excreţiile de porumbei sau de alte păsări. Microorganismul pătrunde pe cale aerogenă şi, în general, este menţinut sub control la acest nivel de către imunitatea mediată celular. În prezenţa unei imunodeficienţe (în majoritatea cazurilor CD4+<100 celule/ml) *C.neoformans* diseminează în organism, în special, către SNC.

Manifestări clinice

- Debutul este subacut, de obicei, în săptămâni. Pacientul prezintă subfebrilitate, greţuri, vărsături. Cefaleea apare cu câteva zile sau săptămâni înainte de a se confirma diagnosticul. Rigiditatea muşchilor occipitali este absentă în 75% din cazuri. Creşterea presiunii intracraniene poate duce la dereglări de vedere, diplopie, stare confuzională, edem papilar.

Investigaţii paraclinice:

- LCR:
  - pleocitoză mononucleară minimală (<20 celule/ml), rareori pleocitoză limfocitară de 40 – 400 celule/mm^3;
  - proteinorahie crescută;
  - glicorahie scăzută moderat;
  - la colorarea frotiului cu tuş de China (de India) se vizualizează formaţiuni rotund ovalare, capsulate (cu halou mare, clar şi incolor) care pot fi înmugurite.
- Determinarea Ag criptococic în ser sau LCR (pozitiv în 98%, titre înalte).

Tratamentul meningitei criptococcozice				
Remediul	Doza	Frecvenţa de administrare	Modul de administrare	Durata curei de tratament
Amfotericina B + Fluconazol	0,7-1,0 mg/kg 400 mg	1 dată/24 ore 1 dată/24 ore	IV per os	14 zile
ulterior				
Fluconazol	400 mg	1 dată/24 ore	per os	≥10 săpt
ulterior				
Fluconazol sau Itraconazol	200 mg 200 mg	1 dată/24 ore 1 dată/24 ore	per os per os	pe viaţă

Remedii de linia a doua				
Amfotericina B + 5-florcitozina	0,7-1,0 mg/kg 25 mg/kg	1 dată/24 ore 4 ori/24 ore	IV IV	6-10 săpt
Sau în cazuri uşoare				
Fluconazol	400-800 mg	1 dată/24 ore	per os	10-12 săpt
ulterior				
Fluconazol sau Itraconazol	200 mg 200 mg	1 dată/24 ore 1 dată/24 ore	per os per os	pe viaţă

- În absenţa tratamentului de supresie recăderile au loc în >80% din cazuri;
- Nu există dovezi clare în favoarea continuării sau sistării profilaxiei după ameliorarea funcţiei sistemului imun (CD4 >200/mcl).

Meningita tuberculoasă

Meningita tuberculoasă apare ca urmare a diseminării hematogene a bolii pulmonare primare sau postprimare, sau datorită rupturii unui tubercul subependimar în spaţiul subarhanoidian. Doar în 1/3 de cazuri, pe radiografia toracică se găsesc semne ale unor leziuni pulmonare vechi sau cu aspect miliar.

Manifestări clinice

- *Faza de debut* – de obicei insidioasă (săptămâni), cu:
  - subfebrilitate, cefalee, inapetenţă şi vărsături;
  - modificări de comportament cu iritabilitate, perioade de afectivitate şi indiferenţă, somnolenţă;
  - sindromul de iritaţie meningeană poate fi incomplet sau slab exprimat.
- *Faza de stare* – simptomele se accentuează şi apar:
  - cefalee intensă şi tenace, fotofobie;
  - hipersomnie, tulburări psihice, convulsii de tip Jacksonian (24%);
  - paralizii de nervi cranieni 17-70% din cazuri (II, III, IV,VI, VII), cu strabism şi diplopie etc;
  - tulburări sfincteriene.
- În stadiu avansat - sindrom de hipertensiune intracraniană:
  - vărsături, convulsii, tulburări de puls, tulburări de ritm respirator;
  - somnolenţă profundă cu privire fixă şi pupile dilatate.

Implicarea arterelor cerebrale (arterita necrozantă sau obliterantă) poate produce ischemie focală sau infarctul cerebral în 20-40% din cazuri.

Investigații paraclinice

□ **Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă:**

- pleocitoză limfocitară moderată cu celularitate mică (100 – 500 celule/ mm^3);
- proteinorahie intens crescută (1-8 g/L);
- glicorahie scăzută;
- clorurorahie scăzută;
- microscopia LCR pentru Mtbc este pozitivă în 10% din cazuri;
- culturile din LCR sunt pozitive în 12 – 80% din cazuri, cu rezultate tardive;
- ADN Mtbc în test PCR pozitiv (pot fi rezultate fals negative).

Persistența îndelungată a modificărilor patologice cito-bio-chimice este un indiciu prețios în favoarea etiologiei tuberculoase a meningitei. Cu cât evoluția modificărilor cito-chimice ale LCR se normalizează mai repede, cu atât diagnosticul de meningită tuberculoasă este mai puțin probabil.

IDR la PPD este pozitivă în < 40% din cazuri.

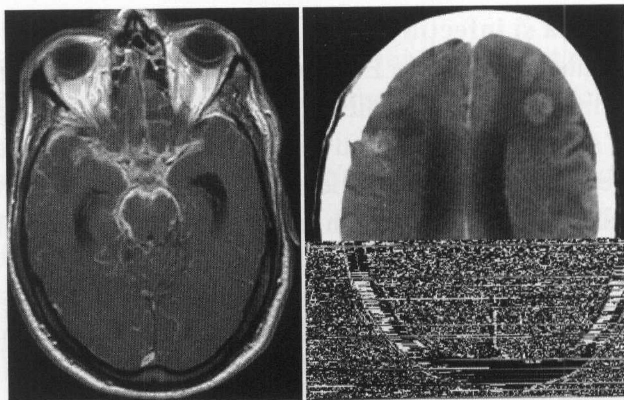
□ Examenul fundului de ochi poate evidenția tuberculi coroidieni caracteristici sau stază papilară, atrofie optică, edem papilar.

□ Examenul CT, RMN (poate fi normal inițial) evidențiază:

- o captarea substanței de contrast în regiunea cisternei bazale;
- o dilatare ventriculară (III și IV) .

Tuberculomul este o manifestare rară a tuberculozei și se prezintă sub forma unei sau a mai multor leziuni înlocuitoare de spațiu și provoacă, de obicei, crize epileptice și semne de focar.

CT sau RMN relevă leziuni inelare ce fixează substanța de contrast.



http://radiographicsrsna.org/content/27/5/1255full

A. Meningita tuberculoasă RMN axială T1 + contrast

B. Tuberculom

Tratament

Se face cu antituberculoase în cvadruplă asociere: HIN 5 mg/kg/zi + Pirazinamidă 20 mg/kg/zi + Etambutol 20 mg/kg/zi + Rifampicină 10 mg/kg/zi.

10. INFECŢIILE ORGANELOR RESPIRATORII ÎN HIV/SIDA

Infecţiile căilor respiratorii sunt cele mai frecvent raportate infecţii recidivante la persoanele HIV infectate, care, de regulă, prezintă pericol pentru viaţa pacienţilor. Agenţii patogeni ai acestor infecţii sunt bacteriile, mai rar – viruşii şi fungii.

Plămânul este organul cel mai frecvent afectat de complicaţiile infecţioase sau neinfecţioase asociate cu infecţia HIV. Pneumoniile bacteriene au o incidenţă de 7,8 ori mai mare decât la cei seronegativi şi pot fi diagnosticate chiar la etapa precoce a HIV-infecţiei, dar se rezolvă satisfăcător prin intermediul terapiei cu antibiotice. Pneumoniile la pacienţii infectaţi, de regulă, sunt determinate de Streptococcus pneumoniae şi de Haemophilus influenzae. Ulterior, odată cu accentuarea suprimării sistemului imun, se pot dezvolta infecţii oportuniste, care afectează plămânii, cele mai frecvente dintre acestea fiind tuberculoza pulmonară. Din cauza interacţiunii care există între infecţia HIV şi tuberculoză, toţi bolnavii cu tuberculoză sunt testaţi pentru infecţia HIV şi la toate persoanele seropozitive se efectuează screening-ul anual pentru tuberculoză.

Pe măsura diminuării imunităţii celulare (de regulă, valorile CD4+ sub 200 celule/mmc) la pacienţii cu HIV-infecţie pot să se dezvolte pneumonia pneumocistică determinată de *Pneumocystis jerovecii* şi pneumoniile grave cauzate de virusuri şi de fungi.

Tuberculoza şi infecţia HIV

Potrivit datelor din ţările Europei de Vest şi Est, în anul 2004 TBC a fost cea mai frecvent raportată maladie indicatoare a SIDA: aceasta a fost depistată la 24 şi 56 la sută din pacienţii cu diagnostic primar de infecţie HIV în ţările din Europa de Vest şi de Est respectiv. Infecţia HIV facilitează transmiterea infecţiei cauzate de Mycobacterium tuberculosis, cu trecere în TBC activă atât la persoanele care au fost infectate recent, cât şi la persoanele cu infecţie latentă. Infecţia HIV reprezintă cel mai grav factor de risc din cele cunoscute pentru activarea infecţiei latente, cauzate de M. tuberculosis. Infecţia HIV majorează subit numărul de bolnavi cu TBC, care la rândul său, sporeşte riscul infectării cu TBC de la membrii familiei şi în comunităţi.

Pe măsura progresării infecţiei HIV, scade numărul limfocitelor CD4+ cu aproximativ 50—80/µl pe an, fapt ce tot mai mult reduce capacitatea sistemului

imun de a inhiba replicarea şi diseminarea Mycobacterium tuberculosis în organism. TBC pulmonară (TBP) este cea mai frecventă formă a TBC, preponderent la adulţi, dar manifestările acesteia depind, în mare măsură, de gradul de imunodeficienţă. Tabloul clinic, rezultatele testelor bacteriologice ale sputei şi datele examenului radiologic al plămânilor sunt deseori diferite în stadiul precoce (CD4+>350/μl) şi tardiv (<200/μl) al infecţiei HIV. Manifestările clinice ale TBC la etapa precoce a infecţiei HIV sunt similare cu manifestările TBC secundare la pacienţii neinfectaţi cu HIV, şi anume: rezultatul pozitiv al examenului sputei (depistarea dublă în frotiuri a bacteriilor acidorezistente sau combinarea rezultatului pozitiv al unui examen unic al sputei cu modificări radiologice caracteristice). Tabloul clinic al TBC în stadiul avansat de infecţie HIV, din contra, aminteşte mai mult TBC primară: este caracteristică lipsa micobacteriilor în spută, iar la roentgenoscopie cel mai des sunt depistate schimbări infiltrative, şi nu caverne. În caz de imunodeficienţă severă, se majorează frecvenţa TBC extrapulmonare atât la adulţi, cât şi la copii. TBC diseminată este dificil de diagnosticat, de aceea în această formă a TBC nu sunt rare erorile diagnostice şi depistarea post-mortem. În caz de TBC activă la pacienţii cu infecţie HIV deseori se observă o acutizare a imunodeficienţei, cauzată de infecţia HIV, fapt ce facilitează evoluţia altor IO, şi în primul rând, al pneumoniei pneumocistice, a esofagitei candidozice şi a meningitei criptococice. Oricare din aceste infecţii ar putea rezulta în sfârşit letal. În aceste cazuri TBC este o cauză indirectă a decesului. Mai mult ca atât, potrivit nenumăratelor date, TBC reprezintă cauza nemijlocită a decesului în medie la 30 la sută din pacienţii cu HIV/SIDA. Acest fapt subliniază necesitatea diagnosticării şi tratamentului precoce a TBC la toţi pacienţii HIV-infectaţi, în particular la pacienţii cu un nivel al limfocitelor CD4+ ce indică o imunodeficienţă severă.

Pneumoniile bacteriene

Infecţiile bacteriene ale căilor respiratorii inferioare sunt răspândite pe larg în rândul populaţiei, dar la pacienţii HIV-infectaţi cu imunodeficienţă acestea sunt întâlnite mai des şi evoluează mai grav.

Cel mai răspândit agent patogen este *Streptococcus pneumoniae.*

Pacienţii cu pneumonie bacteriană prezintă tuse şi febră, deseori cu durere în torace, tahipnee şi dispnee. La examenul radiologic pot fi depistate semne tipice de pneumonie sau bronhopneumonie lobară, uneori sunt depistate schimbări infiltrative atipice sau nu sunt depistate nici un fel de schimbări.

Diagnosticul de pneumonie este stabilit, de regulă, în baza tabloului clinic şi a datelor examenului radiologic, care permit depistarea: porţiunilor lobare sau focare de hipotransparenţă; infiltraţiei pulmonare difuze; schimbărilor atipice, inclusiv ale cavernelor.

Tratament

Dacă starea pacientului nu este gravă şi nu există suspiciune de pneumonie pneumocistică, tratamentul poate fi efectuat în condiţii de domiciliu, utilizând antibiotice de prima linie Amoxacilină + acid clavulanic (Amoxiklav / Augumentină) 625 mg de 3 ori pe zi sau Claritromicină 500 mg 2 ori pe zi timp de 7 zile sau Azitromicină 500 mg într-o singură priză timp de 3 - 4 zile per os. Dacă după 72 de ore de tratament cu remedii de prima linie starea pacientului nu se ameliorează (persistă febra, leucocitoza, nivel majorat al proteinei C-reactive), este indicată internarea cu iniţierea tratamentului de antibiotice de linia a doua - Ceftriaxonul 2 g într-o singură priză timp de 24 ore i/v + Aminoglicozide (gentamicina), 80 mg 2 ori pe zi, timp de 7 zile.

Dacă tratamentul nu este rezultativ, se impune excluderea pneumoniei pneumococice sau/şi TBC. «Standardul de aur» al diagnosticului este lavajul bronhoalveolar cu izolarea agentului patogen anterior iniţierii terapiei antibacteriene. Este raţional de utilizat, de asemenea, cultura sângelui; frecvenţa depistării pneumococilor prin intermediul acestei metode este mai mare.

Infecţiile cauzate de micobacteriile atipice

Infecţiile cauzate de complexul Mycobacterium avium-intracelulare (CMA, sau MAI), se întâlnesc mai rar decât alte infecţii oportuniste. Pentru acestea sunt caracteristice: febră, scădere ponderală, diaforeză (transpiraţie) nocturnă, diaree, fatigabilitate. CMA este depistată în sângele şi excreţiile pacientului. Diagnosticul se confirmă prin depistarea bacteriilor acidorezistente în lichidele şi ţesuturile normal sterile (în sânge, LCR, bioptatele medulare şi hepatice). Tratamentul este complex, prin administrarea de claritromicină cu etambutol şi rifabutină. Este necesar să fie continuat tratamentul şi profilaxia secundară a infecţiei cauzată de CMA timp de 6 luni, pentru asigurarea eficacităţii terapiei şi prevenirea recidivelor. Anularea profilaxiei secundare este acceptabilă doar în condiţiile în care numărul limfocitelor CD4+ rămâne destul de mare şi stabil pe parcursul a mai mult de 3 – 6 luni.

Pneumonia pneumocistică (PPC)

PC este o infecţie oportunistă răspândită, asociată HIV-infecţiei. Agentul etiologic este *Pneumocystis jirovecii* (denumirea anterioară – *Pneumocystis carinii*). Acuzele tipice sunt tusea, dispneea şi febra. În unele cazuri la examenul fizic nu sunt depistate nici un semn de afecţiune pulmonară. La pacienţii cu PPC deseori sunt observate semne de insuficienţă respiratorie: dispnee şi cianoză. PPC poate avea o evoluţie foarte gravă, iar lipsa tratamentului contemporan şi oportun conduce la deces. Diagnosticul este deseori stabilit în baza simptomelor clinice, care sunt depistate la pacientul HIV infectat:

febră, insuficienţă respiratorie, uneori – cianoză. Pacientul poate prezenta tuse uscată, dar totuşi drept criteriu diagnostic este considerată dispneea în lipsa totală sau în prezenţa semnelor uşoare de implicare pulmonară la examenul fizic. Schimbările radiologice de alertă sunt hipotransparenţă omogenă (de tip sticlă mată) în porţiunile inferioare ale ambilor plămâni (nu sunt depistate întotdeauna), sau hipotransparenţă de focar în ambii plămâni, similare cu acele înregistrate în pneumoniile bacteriene şi TBC. La o proporţie considerabilă a pacienţilor cu diagnoza confirmată de PPC lipsesc semnele roentgenologice de afectare a plămânilor. «Standardul de aur» în diagnostic este investigaţia lavajului bronhoalveolar. Diagnosticul este confirmat la depistarea chisturilor de *Pneumocystis jirovecii* în spută, expectorată în tusele pronunţate, sau în aspiratul obţinut la efectuarea lavajului bronhoalveolar.

Terapia este efectuată în cadrul condiţiilor de staţionar. Ar putea fi necesară terapia de susţinere, în particular inhalarea oxigenului. Medicaţia de prima linie pentru tratamentul PPC este co-trimaxozolul (biseptol, TMP/SMZ) 240/1200 mg (ponderea corporală ≤ 60 kg) şi 320/1600 mg (ponderea corporală ≥ 60 kg) de 4 ori pe zi, timp 21 zile. După sistarea manifestărilor acute ale PPC trebuie continuată profilaxia secundară a PPC cu utilizarea TMP/SMZ în doză de 160/800 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore pentru o durată lungă de timp. Profilaxia poate fi anulată atunci când numărul limfocitelor CD4+ la pacient continuă să fie stabil la valoarea >200/mcl timp de cel puţin 3 luni.

Pneumonia de altă etiologie la persoanele cu imunodeficienţă

Drept agenţi patogeni ai pneumoniilor pot servi la fel şi virusurile, şi fungii. Aceste infecţii sunt dificil de diagnosticat fără echipamentul de laborator corespunzător şi sunt dificil de tratat. În calitate de agenţi patogeni ai pneumoniei virale pot servi VHS, virusul *zonei zoster* (virusul *varicella zoster*) şi CMV. În afară de PPC sunt posibile şi pneumonii cauzate de alţi fungi: *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* şi *Aspergillus* spp. În caz de ineficacitate a terapiei standard a pneumoniei cu antibiotice, urmează să fie suspectată TBC pulmonară sau pneumonia cauzată de viruşi, fungi sau protozoare. Pentru concretizarea agentului patogen sunt necesare investigaţii de laborator speciale. Selecţia remediilor depinde de agentul etiologic al infecţiei, de exemplu, în caz de pneumonie cauzată de CMV se administrează foscarnetul, iar în nocardioză – o cură de lungă durată de terapie antibacteriană (8 săptămâni).

11. MANIFESTĂRI DIGESTIVE ÎN INFECȚIA HIV/SIDA

Semnificația clinică a afecțiunilor gastrointestinale la pacienții seropozitivi este considerabilă, iar prevalența acestor boli variază între 30-90% din cazuri.

Afecțiunile sistemului gastrointestinal (SGI) la persoanele HIV infectate pot fi condiționate de:

- HIV (acțiunea nemijlocită a virusului asupra SGI);
- Fungi – Candida albicans; C. Krusei, alte candide; Histoplazma capsulatum; Asperggillus spp; Criptococcus neoformans; Pneumocystis jerovecii;
- Virusuri – Citomegalovirus (CMV) – (afectează mai ales colonul); Virus herpes simplex (HSV); Virus Epstein-Barr; Papovavirus (HPV);Virus hepetic uman-6 (HHV-6); Adenovirusuri;
- Bacterii- Shigella; Escherichia coli; Salmonella spp; Mycobacterium tuberculosis; Mycobacterium avium complex; Clostridium difficile; Actinomyces; Bartonela henselae; Nocardia spp;
- Protozoare – Cryptosporidium parvum; Isospora belli; Leishmania donovani; Microsporidia; Giardia; Toxoplazma gondii; Entamoeba hystolitica;
- Neoplasme – Sarcom Kaposi; Limfom;
- Diverse – Ulcerații aftoase; Reflux gastroesofagian; Esofagita postmedicamentoasă.

Uneori problemele pot apărea din cauza atrofiei vililor intestinali, fapt ce cauzează, de regulă, dereglarea absorbției. Cea mai răspândită manifestare dintre afecțiunile SGI este diareea, care poate prezenta o evoluție acută, subacută sau cronică. Diareea cronică se observă la pacienții în stadii avansate ale HIV-infecției (SIDA) și constituie deseori cauza decesului. Hemoragiile sau urme de sânge în masele fecale indică dizenteria cauzată de *Shigella*, sau dizenteria amibiazică.

Alte dereglări din partea SGI la persoane HIV seropozitive: apetit scăzut, greață, vomă; progresarea micșorării ponderii corporale. Circa ⅓ din bolnavii seropozitivi pot prezenta la un moment dat o afecțiune esofagiană; infecțiile oportuniste ale esofagului semnalează, de regulă, o diminuare severă a funcției imune. Cele mai frecvente simptome prezente la bolnavii cu afecțiuni esofagiene sunt: odinofagia, disfagia, durerea retrosternală, sughițul și hematemeza.

Există câteva aspecte generale în tratamentul bolii diareice la persoanele seropozitive:

- rezistența la tratament se dezvoltă rapid;
- recurențele se constituie ca regulă, și nu ca excepții;
- se întâlnesc frecvent mai mulți agenți etiologici asociați;
- terapia de menținere poate fi necesară toată viața;

- aproape toţi bolnavii cu HIV au intoleranţă la lactoză;
- multe antiretrovirale şi antibiotice sunt asociate cu diaree.

Candidoza la persoanele HIV-infectate

Candidoza cavităţii bucale («leucoree») se manifestă prin inflamarea mucoasei şi prin apariţia unor plăci albe aderente. În caz de imunodeficienţă pronunţată, candidoza cavităţii bucale se poate răspândi şi pe esofag. În caz de esofagită candidozică apar acuze ca: durere la deglutiţie, durere retrosternală, salivaţie sporită. Diagnosticul candidozei orofaringiene este stabilit în baza tabloului clinic şi a rezultatelor microscopiei materialului prelevat de pe mucoasa cavităţii bucale. Confirmarea diagnosticului prin biopsia ţesuturilor afectate este necesară doar în caz de esofagită candidozică şi la suspectarea aspergilozei pulmonare.

Candidoza diseminată se manifestă prin febră şi simptome din partea organului afectat (de exemplu, cecitate în caz de afectare a ochilor).Tratamentul candidozei localizate se începe cu preparate relativ ieftine pentru aplicare locală – nistatină, miconazol sau clotrimazol. În caz de candidoză diseminată, la fel ca şi în caz de ineficienţă a tratamentului topic sunt administraţi agenţi medicamentoşi antifungici pentru utilizare sistemică – ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul, amfotericina B. Pacienţii cu esofagită candidozică s-ar putea să necesite o terapie de susţinere de durată cu fluconazol (50—100 mg), Itraconazol (100 mg) sau Ketoconazol (200 mg); toate remediile sunt administrate per os într-o singură priză timp de 24 ore. Dacă tratamentul nu este eficient, urmează a fi suspectată esofagita cu VHS sau CMV şi a îndrepta pacientul la esofagoscopie.

Histoplasmoza

Histoplasmoza este o infecţie acută sau cronică rar întâlnită, cauzată de aspirarea sporilor fungici ai *Histoplasma capsulatum.* Riscul îmbolnăvirii depinde de starea sistemului imun şi de cantitatea agentului patogen nimerită în organism. În stadiile avansate de HIV, de obicei, prezintă manifestări de afectare sistemică. Afectarea gastrointestinală se manifestă cu diaree, dureri abdominale, obstrucţie intestinală, perforaţie cu sângerări sau peritonită. Leziunile de tip plăci, ulceraţii, pseudopolipi, noduli mici, mase tumorale intraluminare, stricturi, sunt dispuse mai frecvent la nivelul intestinului subţire şi al colonului ascendent. Pe mucoasa bucală pot apărea ulcere necrotizante cu margini elevate. Este posibilă perforarea palatului tare şi destrucţii considerabile ale ţesuturilor moi.

Diagnosticul este stabilit în baza tabloului clinic şi este confirmat prin obţinerea culturii fungice sau prin examenul histologic al bioptatului din ţesuturile afectate.

Tratamentul histoplasmozei se efectuează cu Amfotericina B 0,7-1,0 mg/kg într-o singură priză timp de 24 ore i/v,10 zile.

Sarcomul Kaposi (SK)

Agentul patogen al SK este virusul herpetic uman de tip 8, cunoscut şi sub denumirea de virusul herpetic asociat cu SK. La pacienţii HIV-infectaţi cu imunodeficienţă, SK evoluează mai grav, cu tendinţe de diseminare şi progresează mai rapid comparativ cu forma endemică a maladiei şi cu persoanele neinfectate cu HIV. Afecţiunea poate fi depistată pe orice porţiune a tegumentelor cutanate şi a membranelor mucoase. Elementele SK în cavitatea bucală pot fi depistate pe palatul tare şi uneori pe limbă, în faringe, pe amigdale şi gingii. Elementele prezintă în sine papule purpurii, de regulă, indolore. Diagnosticul este stabilit în baza tabloului clinic şi este confirmat la examenul histologic al bioptatului ţesuturilor afectate.

SK este o afecţiune oncologică, care urmează să fie tratată de oncolog.

Alte neoformaţiuni maligne

Limfoamele (inclusiv, LNH, limfoamele SNC şi limfomul de tip Burkitt) şi cancerul cu celule plate sunt raportate la persoanele HIV infectate mai frecvent decât la persoanele cu imunitate normală. Toţi pacienţii la care se suspectează cancer trebuie să fie examinaţi de oncolog şi, la necesitate, să fie îndreptaţi într-o clinică oncologică.

12. COINFECŢIE HIV- HEPATITE VIRALE ŞI ALTE AFECŢIUNI HEPATOBILIARE

În infecţia HIV sistemul hepatobiliar joacă un rol diferit faţă de restul tractului gastrointestinal. Acest sistem este un rezervor de infecţie anterioară cu virusuri hepatice, este un loc pentru infecţii primare oportuniste, posibil chiar şi pentru HIV, şi reprezintă o sursă pentru diagnosticarea infecţiilor oportuniste sistemice. Principalele cauze pentru afecţiunile hepatice, de rând cu hepatitele virale, sunt infecţiile oportuniste şi neoplazmele.

Coinfecţia HIV- Hepatită Virală B (HVB)

VHB şi HIV au aceleaşi căi de transmitere şi regiuni endemice asemănătoare, totuşi contagiozitateaVHB este aproape de 100 ori mai mare. În legătură cu aceasta, la peste 70 la sută dintre persoanele infectate cu HIV se detectează marcherii serologici ai infecţiei cu VHB acute sau suportate anterior. La pacienţii infectaţi cu HIV bolile hepatice legate de infecţia VHB, inclusiv ciroza şi complicaţiile ei, evoluează mai grav.

Influenţa HIV-infecţiei asupra evoluţiei VHB-infecţiei

- La pacienţii infectaţi cu HIV hepatita virală B se întâlneşte mai des şi are o evoluţie mai gravă.
- La pacienţii cu infecţia mixtă VHB/HIV procesele necro-inflamatorii în ţesutul hepatic, de obicei, sunt mai puţin accentuate. Totuşi, replicarea activă a VHB sporeşte dezvoltarea fibrozei şi creşte riscul de dezvoltare a cirozei (de 4,2 ori mai des); în plus, se ajunge mai repede în stadiul terminal al bolii hepatice.
- La pacienţii cu infecţia mixtă VHB/HIV şi ciroză hepatică, carcinomul hepatocelular (CHC) apare şi progresează mai rapid decât la pacienţii fără infecţia HIV. În caz de infecţie mixtă, se observă mai frecvent afectare hepatică multifocală.
- Infecţia cu HIV, mai ales cea însoţită de imunodeficienţă gravă, sporeşte riscul reactivării hepatitei B după seroconversia HbsAg.
- În infecţia mixtă HIV-1 şi VHB, mai ales la un număr scăzut de limfocite CD4+, riscul decesului din cauza bolii hepatice este crescut.

Influenţa VHB-infecţiei asupra evoluţiei HIV-infecţiei

- În majoritatea studiilor clinice în care drept criteriu diagnostic al infecţiei cronice cu VHB era considerată prezenţa HBsAg, nu s-a observat influenţa infecţiei VHB asupra evoluţiei infecţiei HIV.
- Totuşi, în caz de infecţie mixtă VHB/HIV sporeşte riscul morbidităţii şi cel al mortalităţii, legate de afectarea hepatică, de asemenea, este mai accentuată hepatotoxicitatea pe fond de terapie antiretrovirală (TARV) şi după sistarea concomitentă a TARV şi a tratamentului hepatitei B.

La pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV se observă un risc mai crescut pentru dezvoltarea hepatitei medicamentoase şi un risc mai crescut de afectare hepatică gravă, decât la pacienţii cu patologie hepatică concomitentă cu altă etiologie. Riscul de reacţii adverse hepatice la TARV este de 3 ori mai mare.

Conduita clinică a pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV

Conform rezultatelor examenului clinic, de laborator şi instrumental pacienţii pot fi împărţiţi în trei grupe:

1. tratamentul hepatitei B sau a infecţiei HIV nu este necesar;
2. trebuie tratată doar hepatita virală B;
3. trebuie tratată doar infecţia HIV sau ambele boli.

Problema principală în cazul tratamentului pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV este determinarea momentului iniţierii tratamentul pentru fiecare dintre maladii. Pentru luarea deciziei se va ţine cont de analiza următorilor parametri:

- concentraţia ADN VHB;

- gravitatea afectării hepatice;
- numărul limfocitelor CD4+ şi indicaţiile pentru TARV;
- contraindicaţiile.

Leziunea hepatică în hepatita cronică B este în mare măsură imunomediată. Imunodeficienţa, condiţionată de infecţia HIV, scade reacţia inflamatoare în ţesutul hepatic la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV. Inhibarea replicării HIV pe fondul TARV se manifestă prin sindromul de restabilire a imunităţii. În plus, în primele săptămâni de tratament este posibilă acutizarea hepatitei. De regulă, aceasta are loc la pacienţii cu un număr foarte scăzut de limfocite CD4+ şi/sau concentraţie foarte crescută ARN HIV până la începutul tratamentului. În scopul profilaxiei reactivării infecţiei VHB în schema TARV se includ preparate cu acţiune dublă (împotriva VHB şi HIV).

Tratamentul etiotrop al infecţiei VHB, indiferent de numărul limfocitelor CD4+, este indicat în caz de prezenţă a semnelor de boală hepatică activă (activitate ridicată a AlAT, concentraţie ridicată a ADN VHB în serul sanguin, prezenţa schimbărilor necro-inflamatoare sau a fibrozei la elastografia sau biopsia hepatică).

Profilaxia.Vaccinarea contra VHB şi VHA a tuturor pacienţilor HIV-pozitivi cu teste serologice VHB negative cu CD4+ peste 200 cel/ mm^3 .

Hepatita C şi infecţia cu HIV

În prezent în Europa infecţia cauzată de VHC este larg răspândită la pacienţii infectaţi cu HIV, în plus, spre deosebire de restul populaţiei, morbiditatea prin hepatita C în acest grup al populaţiei este în creştere. Coinfecţia este frecventă datorită căilor comune de transmitere. Existenţa concomitentă a două infecţii complică mult tratamentul acestei categorii de pacienţi. Stadiul terminal al bolii hepatice a devenit cauza predominantă a decesului pacienţilor HIV infectaţi, care prezintă infecţie asociată cu VHC sau VHB.

Prevalenţa infecţiei cu VHC printre persoanele infectate cu HIV în regiunea Europeană este foarte mare şi constituie, în medie, 40 la sută. În Europa de Est şi de Sud ea este mai mare (47,7 şi 44,9 la sută, respectiv, în Rusia – 80% dintre HIV-pozitivi au infecţie VHC) decât în Europa de Nord (24,5 la sută), deoarece în primele două regiuni este mult mai răspândită utilizarea drogurilor injectabile.

Influenţa infecţiei HIV asupra evoluţiei VHC infecţiei

În câteva studii s-a demonstrat că la pacienţii cu infecţie mixtă HIV/HVC fibroza hepatică progresează mai rapid decât la pacienţii cu monoinfecţie VHC. Riscul de evoluţie către ciroză este de 2-5 mai mare la pacienţii coinfectaţi faţă de cei cu monoinfecţie C. Riscul de decompensare hepatică este de 21 ori mai mare la pacienţii coinfectaţi faţă de cei cu monoinfecţie C. La persoanele cu

infecţie mixtă HIV/VHC se pot observa tulburări calitative şi/sau cantitative a răspunsului imun la VHC. Infecţia HIV accelerează afectarea hepatică cauzată de VHC, mai ales la pacienţii cu o imunodeficienţă mai accentuată, deoarece contribuie la creşterea:

- concentraţiei VHC în sânge (de 2–8 ori), ceea ce scade considerabil frecvenţa reconvalescenţei spontane în cazul hepatitei acute;
- riscului transmiterii materno-fetale a VHC (în medie de la 6 la 20 la sută), şi transmiterii pe cale sexuală (cu 0–3 la sută);
- evoluţiei infecţiei VHC – în 3 ani, stadiul fibrozei avansează cu 2 grade;
- perioadei de latenţă, până la apariţia insuficienţei hepatice sau a carcinomului hepatocelular este de 10 – 20 ani (30 – 40 ani în monoinfecţie VHC);
- frecvenţei dezvoltării fibrozei hepatice (de 2–5 ori), cirozei, insuficienţei hepatice, carcinomului hepatocelular (CHC) şi a mortalităţii legate de aceste boli.

Probabilitatea afectării grave a ficatului este foarte mare, dacă numărul limfocitelor CD4+ scade <200/ µl. La pacienţii cu imunodeficienţă severă, rezultatele serologice în caz de hepatită C cronică, dau uneori rezultate fals-negative.

Influenţa infecţiei cu VHC asupra evoluţiei infecţiei HIV

Infecţia VHC, practic, nu influenţează nici eficienţa TARV, nici manifestările imunologice, virusologice şi clinice ale evoluţiei infecţiei HIV. Totuşi, în caz de infectare concomitentă cu câteva genotipuri ale VHC, o astfel de influenţă este posibilă.

Managementul clinic al pacienţilor cu infecţie mixtă HIV/VHC

Întrebările cheie, ce apar pe parcursul tratamentului pacienţilor cu infecţie mixtă HIV/VHC, vizează necesitatea tratării ambelor boli, oportunitatea iniţierii tratamentului, necesitatea acestuia. Conform rezultatelor clinice şi de laborator, examenul acestor pacienţi poate fi împărţit în 4 categorii:

1. tratamentul hepatitei virale C sau a infecţiei HIV nu este necesară;
2. trebuie tratată doar hepatita virală C;
3. trebuie tratată doar infecţia HIV;
4. trebuie tratate ambele patologii.

TARV îmbunătăţeşte evoluţia infecţiei VHC şi întârzie dezvoltarea insuficienţei hepatice IFN, scade viremia HIV, nu are efect negativ în infecţia HIV.

Afecţiuni hepatobiliare în infecţii oportuniste în HIV-SIDA

Afectarea hepatică cu micobacterium avium complex (MAC) face parte din infecţia sistemică manifestată prin greţuri, diaree, dureri abdominale, hepa-

tomegalie, obstrucţie biliară prin adenomegalie la nivelul hilului hepatic, valori mari ale fosfotazei alcaline şi ale transaminazelor hepatice. La biopsia hepatică – granuloame difuze, insuficient formate, depistarea bacililor acidorezistenţi în granuloame.

Micobacterium tuberculosis este o cauză mai puţin frecventă de boală hepatică. Sunt caracteristice: febră, transpiraţii nocturne, scădere ponderală, tuse productivă, anorexie, limfoadenopatie, hepatomegalie. În datele de laborator: creşterea fosfotazei alcaline, o creştere moderată a bilirubinemiei şi a transaminazelor. Au fost descrise abscese hepatice cu M. tuberculosis.

Pelioza hepatică este determinată de Bartonella quintana sau B. henselae şi este caracterizată prin apariţia de dilataţii vasculare în parenchimul ficatului. Afectarea hepatică se manifestă prin febră, scădere ponderală, dureri abdominale şi hepatosplenomegalie la bolnavii cu imunosupresie severă. La biopsie hepatică – spaţii chistice pline cu sânge de câţva milimetri. Microorganismele Gram-Negative pot fi detectate prin coloraţie, Warthin-Stary sau prin microscopie electronică. Culturile, de regulă, sunt negative.

Infecţia hepatică cu CMV reprezintă o manifestare a bolii diseminate, care apare la persoane cu imunodeficienţă severă. Hepatita cu CMV este rareori simptomatică, dar poate determina febră, astenie, hepatomegalie şi scădere ponderală. Datele de laborator arată o uşoară creştere a transaminazelor şi o uşoară colestază. Biopsia hepatică – zone de hepatonecroză cu inflamaţie discretă portală şi periportală. Incluziile virale sunt observate în hepatocite, celule Kupffer, epiteliul biliar şi în celule epiteliale.

Boala hepatică fungică apare la bolnavii cu imunodepresie avansată şi determină, de regulă, un răspuns granulomatos. Datele de laborator arată un tablou colestatic cu o creştere variabilă a nivelului bilirubinei. Infecţia cu Cryptococcus poate duce la formarea de abcese hepatice.

13. TRATAMENTUL INFECŢIEI CU HIV

13.1 Terapia antiretrovirală (TARV)

La baza tratamentului bolnavilor cu infecţie HIV este terapia antiretrovirală (TARV) cu administrarea preparatelor, care acţionează asupra diferitor sisteme ale virusului, fapt ce duce la inhibarea replicării acestuia.

Scopurile TARV:

1) scăderea încărcăturii virale:
   - până la un nivel nedetectabil pentru o perioadă maximală (ani);
   - prevenirea progresării HIV-infecţiei;

- prevenirea dezvoltării rezistenţei HIV;

2) restabilirea imunităţii:
   - restabilirea cantităţii şi funcţiei CD4+;
   - profilaxia infecţiilor oportuniste;
   - prevenirea progresării HIV-infecţiei;
3) efect terapeutic:
   - scăderea morbidităţii şi mortalităţii, legate de HIV;
4) ameliorarea calităţii vieţii;
5) diminuarea transmiterii HIV altor persoane.

Preparatele antiretrovirale (ARV):

În ciclul vital al HIV sunt câteva etape-cheie, iar, acţionând asupra acestora, este posibilă întreruperea înmulţirii virusului:

- ataşarea particulei virale la limfocitul uman prin intermediul cuplării gliciproteinelor gp41 şi gp120 virale cu receptorul celular CD4+ şi coreceptorii chemochinici (CCR5 şi CXCR4);
- sinteza ADN viral pe matricea ARN în rezultatul acţiunii fermentului HIV – reverstranscriptaza (transcriptaza inversă);
- încadrarea ADN-proviral în ADN-ul uman cu ajutorul fermentului HIV – integraza;
- formarea proteinelor virale sub acţiunea proteazei HIV.

La moment sunt elaborate şi utilizate în practica medicală preparate ARV care pot acţiona asupra fermenţilor HIV – reverstranscriptaza, integraza şi proteaza, precum şi cele care blochează pătrunderea virusului în celula umană.

Clasificarea preparatelor antiretrovirale după mecanismul de acţiune:

1. Inhibitorii reverstranscriptazei (transcriptaza inversă):

a) analogii nucleozidici/nucleotidici inhibitori ai reverstranscriptazei (transcriptazei inverse) (INRT sau INTI);

b) inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (transcriptazei inverse) (INNRT sau INNTI);

2. Inhibitorii proteazei (IP);
3. Inhibitorii fuziunii (IF);
4. Inhibitorii integrazei (II).

Caracteristica preparatelor:

Primul grup a) – **inhibitori nucleozidici şi nucleotidici ai reverstranscriptazei** – aceste preparate, fiind analogi defecţi ai unui sau altui nucleozid, se încorporează în lanţul viral ADN în construire, iar reverstranscriptaza HIV

nu poate încadra în acest lanţ următorul nucleozid şi, în continuare, construcţia lanţului se defectează.

În dependenţă de analogul al cărui nucleozid este preparatul, medicamentele acestei grupe se clasifică în subgrupe:

A) analogii timidinei:

– analogii nicleozidici – zidovudină (ZDV, azidotimidină, Retrovir, Zido-H), stavudină (d4T, Zerit, Stag, Avostav);

– analogii nucleotidici – fosfazid (FAZT, Nicavir);

B) analogii citidinei:

– analogii nicleozidici – lamivudină (3TC, Epivir), emtricitabină (FTC, Emtriva);

C) analogii adeninei:

– analogii nucleozidici – didanozină (ddI, Videx, Videx CE);

– analogii nucleotidici – tenofovir (TDF, Viread);

D) analogii guaninei:

– analogii nucleozidici – abacavir (ABC, Ziagen);

E) preparatele combinate – zidovudină/lamivudină (CBV, Combivir), zidovudină/lamivudină/abacavir (TZV, Trizivir), abacavir/lamivudină (ABC+3TC, Epzicom, Kivexa).

Azidotimidina (zidovudina) este analog al timidinei; după pătrunderea în celulă, acesta se fosforilează până la 5-trifosfat, se încadrează în ADN sub formă de nucleotid alternativ, iar în asemenea formă se cuplează cu reverstranscriptaza şi o inhibă. Ca rezultat, are loc ruperea lanţului.

Primul grup b) – **inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei** – aceste preparate se aranjează în centrul activ al fermentului viral şi astfel blochează construirea ulterioară a ARN-ului HIV. Acest grup de preparate reuneşte agenţi cu structuri chimice foarte diferite, dar care au în comun capacitatea de a inhiba specific reverstranscriptaza virusului HIV-1 prin legarea necompetitivă de situsul catalitic al enzimei. Pentru a fi activi, nu necesită fosforilare intracelulară. Au o puternică activitate antiretrovirală, dar utilizaţi în monoterapie determină apariţia mutantelor rezistente în 2-4 săptămâni de tratament. De aceea, se recomandă introducerea INNRT în scheme de tratament iniţiale şi puternice, la pacienţii „naivi” care să determine o supresie marcată a încărcăturii virale (se previne sau se întârzie astfel apariţia rezistenţei la INNRT).

Din acest grup fac parte 4 preparate: delavirdina (DLV, Rescriptor), efavirenz (EFV, Stocrin, Sustiva), nevirapin (NVP, Viramun), etravirin (ETR, Intelens).

Al II-lea grup – inhibitorii proteazei – sunt inhibitori reversibili, competitivi şi peptidomimetici (analogi de substrat) ai proteazei, care se leagă de situsul activ al enzimei virale, blocând clivajul poliproteinei gag-pol în proteinele

structurale (p17-matrice, p24-capsidă, p7-nucleocapsidă) şi proteine enzimatice (protează, reverstranscriptază, integrază). Nu au nevoie de fosforilare intracelulară pentru a fi activi, nu se acumulează intracelular, acţionează în stadiul tardiv al replicării virale şi sunt activi, atât în celulele nou infectate, cât şi în cele aflate în stare latentă. Efectul antiretroviral este dependent de concentraţia minimă de drog; în absenţa inhibitorului de protează, timpul necesar pentru procesarea proteolitică în virioni maturi este mai puţin de 1,5 ore. Au afinitate selectivă pentru proteaza HIV şi activitate inhibantă redusă pe aspartil-proteazele umane.

Reprezentanţii acestui grup sunt: fosamprenavir (FPV, Telzir, Lexiva), atazanavir (ATV, Reataz), indinavir (IDV, Crixivan, Indivex), nelfinavir (NFV, Viracept, Nelvex, Nelvir, Nelfin, Nefavir), ritonavir (RTV, Norvir, Ritovir, Ritonavir-100), sacvinavir (SQV HGC, INV, Inviraza), tipranavir (TPV, Aptivirus), darunavir (DRV, Prezista). Această grupă mai conţine un preparat combinat: lopinavir+ritonavir (LPV/r, Kaletra).

Al III-lea grup – inhibitorii fuziunii – este o clasă de preparate cu mecanism particular de acţiune: se leagă de gp41 şi blochează fuziunea HIV/celulă prin inhibiţie competitivă – enfuvirtid (T-20, ENF, Fuzeon) şi inhibitorul receptorului chemochinic CCR5 – maraviroc (MRV, Celzentri).

Enfivirtid este un polipeptid voluminos, constituit din 36 de aminoacizi, care, interacţionând cu secvenţa gp41 a anvelopei glicoproteice a HIV, inhibă modificările conformaţionale necesare pentru fuziunea virală şi pătrunderea virusului în celulă.

Maraviroc este blocatorul receptorului chemochinic CCR5 (coreceptorul pătrunderii HIV în celulă) de pe suprafaţa limfocitelor CD4+, aducându-l la starea când nu se poate cupla cu gp120 HIV şi, drept rezultat, preîntâmpină pătrunderea HIV în celulă.

Al IV-lea grup – inhibitorii integrazei – raltegravir (RAL, Isentress), aprobat pentru utilizare din 2008, dereglează procesul integrării ADN-proviral în genomul celulei-gazdă. Este indicat în tratamentul pacienţilor cu replicare activă virală şi cu rezistenţă la alte preparate.

Schemele de tratament:

- TARV I linie – sunt schemele indicate pacienţilor care anterior nu au primit preparate ARV;
- TARV II linie – sunt schemele indicate în cazul eşecului terapeutic al schemelor de I linie.

Scheme TARV I linie şi II linie:

- preferinţă sau de bază – la majoritatea pacienţilor;
- alternativă – la persoanele care au contraindicaţii la schemele de preferinţă.

În majoritatea recomandărilor existente în componența TARV I linie se propune includerea a 2 preparate INRT (recomandabil preparatele combinate, care includ 2 INRT) + 1 INNRT (INNRT – efavirenz sau nevirapin) sau 1 IP amplificat.

Tabel. Schemele TARV recomandate de I linie:

Schema TARV	Combinația de remedii ARV
2 INRT+1 INNRT	ZDV+3TC+(EFV sau NVP) sau TDF+FTC+(EFV sau NVP) EFV este evidențiat ca INNRT de preferință

Aderența la TARV

Beneficiile unui tratament optimal implică o aderență strictă la TARV. Este în deplină măsură recunoscut că, atunci când aderența este mare, există o reducere dramatică a morbidității și mortalității HIV-asociate, în timp ce aderența joasă conduce la dezvoltarea rapidă a rezistenței medicamentoase. Nivelurile unei aderențe eficiente nu au fost pe deplin definite pentru TARV (existând diferențe între un șir de scheme curative), dar nivelurile sub 95 la sută au fost asociate cu un răspuns virusologic și imunologic mai precar, în timp ce nivelurile de 100% par să rezulte în beneficii și mai mari decât 95 la sută. Datele recente indică o corelație între rezistența medicamentoasă în diverse clase de remedii ARV și aderență. Aderența scăzută sau insuficientă are impact negativ asupra pacienților, sănătății publice și asupra economiilor naționale.

Pacienții sunt expuși pericolului de dezvoltare a rezistenței virale considerabile, eșecului terapeutic și de progresare a maladiei. Substituirea cu o nouă schemă terapeutică după eșecul tratamentului conduce, în majoritatea cazurilor, la o aderență mai dificilă (mai multe comprimate, efecte adverse, restricții alimentare, toxicitate și complexitatea dozării).

Creșterea numărului de virusuri rezistente sporește probabilitatea transmiterii acestora indivizilor nou-infectați. Datele din Statele Unite și Europa sugerează, că rezistența primară este în creștere și că rezistența achiziționată exercită un efect negativ asupra răspunsului la TARV.

Din punct de vedere economic, prezența tulpinilor rezistente va determina creșterea utilizării schemelor terapeutice de linia a doua, a treia și de rezervă, care, de regulă, sunt mai costisitoare decât schemele de prima linie. Aderența scăzută înseamnă, de asemenea, un risc mai mare de progresare a maladiei, ceea ce implică cheltuieli mai mari pentru tratamentul infecțiilor oportuniste.

13.2 Monitorizarea tratamentului ARV

Toţi pacienţii urmează să fie monitorizaţi cu regularitate de către medici clinicieni calificaţi. În mod ideal, toţi trebuie să aibă acces atât la testele imunologice, cât şi la cele virusologice. TARV de succes poate fi definit prin criterii clinice, imunologice sau virusologice.

Tabel. Criteriile tratamentului de succes

	Virusologic		Imunologic	Clinic
Markerul	Încărcătura Virală (ÎV)		Numărul de limfocite CD4+	Stadiul clinic
Termenul	24 săptămâni	48 săptămâni	24-48 săptămâni	La 12 săptămâni de la iniţierea TARV, pacientul trebuie să fie asimptomatic sau să prezinte doar unele simptome.
Valorile	<400 copii/ ml	<50 copii/ ml	Creşterea în comparaţie cu valorile iniţiale cu cel puţin 50-100 celule/mm^3.	Stadiul 1 sau 2

Eşecul schemei TARV de prima linie poate fi definit şi identificat în trei moduri diferite: clinic, imunologic şi virusologic, ceea ce reflectă diferite aspecte ale eşecului. Astfel, s-a constatat că este dificil de determinat cel mai bun indicator de trecere la o altă schemă sau nivelul şi valoarea ce urmează a fi utilizată, în lipsa unor date clinice finale sigure cu privire la durabilitatea ulterioară a reacţiei la medicaţia de linia a doua. Există diverse opinii vis-a-vis de schimbarea de către pacient a schemei "ce eşuează", indiferent de criteriile utilizate, cu o schemă TARV de linia a doua şi când urmează să fie făcută această substituţie. Nu există un consens clar la nivel global asupra definirii eşecului terapeutic. În prezent sunt utilizate diferite valori biologice finale pentru a reprezenta eşecul virusologic, imunologic şi clinic în diverse medii.

Încărcătura virală (ÎV) este cel mai exact şi precoce indicator al succesului sau eşecului tratamentului, urmată de numărul de limfocite CD4+, aproximativ cu o lună mai târziu. În cazuri rare, are loc o reacţie paradoxală de eşec al răspunsului virusologic şi imunologic, de aceea ÎV trebuie să fie examinată în combinaţie cu numărul de limfocite CD4+.

1. Răspunsul virusologic. În caz de TARV eficient, după 4-8 săptămâni de la iniţierea tratamentului, nivelul ARN HIV în 1 ml de plasmă nu scade mai puţin de 10 ori, iar peste 12-16 săptămâni – până la nivelul sub 500 copii/ml. Peste 24 de săptămâni, dar nu mai târziu de 48 de săptămâni de TARV, nivelul ÎV, de regulă, scade mai jos de nivelul detectării de către test-sisteme (sub 50 copii/ml). La monitorizare, în continuare, nivelul ARN HIV trebuie să rămână sub nivelul detectării (50-200 copii/ml), dar pot apărea salturi episodice de creştere a nivelului ARN HIV, nu mai sus de 1000 copii/ml. Acestea pot avea loc fără dezvoltarea tulpinilor de virus rezistente (erori de laborator), dar trebuie să constituie motivul unor discuţii referitor la aderenţă. În această situaţie ar putea fi utilă, de asemenea, monitorizarea terapeutică a medicaţiei (MTM). Orice salt trebuie să fie controlat timp de patru săptămâni. Eşecul de a diminua încărcătura virală sub 400 copii/ml către săptămâna a 24-a a tratamentului, sau sub 50 copii/ml către săptămâna a 48-a, înseamnă eşec virusologic.

Atunci când încărcătura virală a scăzut deja până la niveluri nedetectabile, dar două măsurări a ÎV indică >400-1000 copii/ml peste 4 – 8 săptămâni, înseamnă că există un risc de eşec virusologic (Cartierul General al OMS constată că n-a fost definită valoarea optimală a încărcăturii virale la care TARV urmează să fie schimbat. Totuşi, valorile ce depăşesc 10000 copii/ml au fost asociate cu progresarea clinică ulterioară a maladiei şi o descreştere apreciabilă a numărului de limfocite CD4+. În mediile cu resurse limitate, OMS, la nivel global, a optat provizoriu pentru valoarea de 10000 copii/ml, ca recomandare interimară pentru trecerea la TARV de linia a doua, dacă ÎV este utilizat drept criteriu).

Dacă n-a fost depistată vreo cauză pentru eşecul virusologic (aderenţa precară, niveluri medicamentoase suboptimale, interacţiunile medicament-medicament etc.), trebuie să se discute schemele terapeutice de linia a doua.

2. Răspunsul imunologic. Numărul de limfocite CD4+ de sine stătător poate servi ca indice al eşecului sau al succesului tratamentului.

Nivelul CD4+, în procesul TARV, se măreşte la majoritatea pacienţilor cu 100-200 celule/mm^3 peste 48 de săptămâni de tratament. Creşterea nivelului limfocitelor CD4+, de regulă, poartă un caracter bifazic: în primele 3 luni de tratament numărul creşte cu 50-120 celule/mm^3, iar apoi – cu 2-7 celule/mm^3 pe lună. Odată cu creşterea CD4+ are loc regresia maladiilor secundare (dacă au existat). Lipsa creşterii CD4+ mai mult de 50 celule/mm^3 timp de 1 an (comparativ cu nivelul iniţial) sau scăderea nivelului limfocitelor CD4+ mai mult de 50% de nivelul maxim, atins în timpul tratamentului, este calificat drept eşec imunologic al TARV.

Dacă numărul de limfocite CD4+ nu creşte timp de şase luni, urmează să fie reevaluată şi asigurată aderenţa la tratament.

3. Răspunsul clinic. De regulă, stadiul clinic al pacienţilor diminuează şi aceştia devin asimptomatici (stadiul 1), sau prezintă semne şi simptome moderate sau minore asociate cu HIV (stadiul 2).

Unele infecţii oportuniste (IO) din stadiul clinic 3 sau 4 pot recidiva, iar semnificaţia de prognostic al candidozei orale şi esofagiene, în particular nu este întotdeauna clar definită. Totuşi, de regulă, prezentarea unui stadiu nou sau recidivarea stadiului 3 sau 4 (IO sau alte maladii aferente HIV) după iniţierea TARV este un indicator al eşecului clinic.

4. Răspunsurile virusologic şi imunologic disociate. În pofida persistenţei nivelului scăzut, dar detectabil al viremiei (ÎV suprimată sub nivelul normal stabilit), numărul limfocitelor CD4+ poate rămâne stabil sau chiar să se majoreze la unii pacienţi, cărora li se administrează TARVIA (TARV intens activ). Într-un studiu mare între cohorte, chiar şi în cazul acelor pacienţi, la care s-a înregistrat un eşec virusologic la 3 clase şi la care s-a continuat administrarea TARVIA, viremia sub 10000 copii/ml sau o suprimare cu cel puţin 1,5 log copii/ml mai puţin decât valoarea înainte de terapie, n-a fost asociată cu o diminuare a numărului de limfocite CD4+.

Sindromul inflamator de recuperare imună (SIRI)

SIRI se dezvoltă după iniţierea TARV, mai des la valori <100 celule/mm^3 ale numărului de limfocite CD4+. Dacă o anumită infecţie oportunistă latentă nu este diagnosticată din cauza lipsei simptomelor clinice, ar putea exista o reacţie inflamatorie după iniţierea TARV, fapt datorat ameliorării şi activării sistemului imun, conducând la diagnosticarea IO. Acest sindrom se poate manifesta până la o treime din toate persoanele cu TBC care iniţiază TARV. Deseori, IO se prezintă în mod diferit decât de obicei, de exemplu, în abcesele cu Mycobacterium avium-intracelulare (MAI) sau radiografii toracice curioase, în caz de PPC (Pneumonie pneumocistică). Incidenţa SIRI este, probabil, în jur de 10%. MAI şi CMV (Citomegalovirus) sunt cele mai frecvent IO, dar poate fi raportată şi agravarea unei PPC tratate. În principiu, TARV urmează să fie continuat de rând cu tratamentul IO. Ar putea fi utile în acest caz prednisona sau prednisolona în doze mici (20–60 mg/zi). TARV urmează să fie întrerupt, dacă acesta este administrat cu iregularitate, din cauza efectelor adverse ale tratamentului IO, sau în sindromul algic în caz de esofagită (CMV, herpes, candidozică).

13.3 Managmentul de caz. Echipa de îngrijire. Tratament paliativ

Managmentul de caz al persoanelor infectate cu HIV include ansamblul activităţilor de organizare, coordonare, consultare şi realizare a tuturor

serviciilor medico-sociale, psihologice, etc., pe care le necesită aceste persoane pe toată perioada vieţii, începând de la depistare şi consiliere până la etapa de tratament şi îngrijiri paliative, deces. Toate aceste activităţi sunt realizate de serviciile guvernamentale cu participarea activă şi a celor non-guvernamentale, specializate în prestarea asistenţei paliative.

Necesităţile pacienţilor şi membrilor familiilor acestora pot fi satisfăcute, dacă asistenţa, inclusiv consultarea psihologică în caz de pierdere, este acordată de o echipă multidisciplinară.

Asistenţa paliativă se axează pe îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor şi a apropiaţilor lor, care se confruntă cu problemele aferente maladiilor cu pericol pentru viaţă. În timp ce obiectivul tratamentului specific este rezolvarea maladiei, obiectivul principal al asistenţei paliative este prevenirea şi ameliorarea suferinţelor cauzate de o anumită maladie incurabilă ce progresează.

Asistenţa paliativă trebuie să fie acordată în toate stadiile infecţiei HIV şi nu doar pacienţilor aflaţi în stadiul terminal al maladiei.

Principiile de bază ale asistenţei paliative sunt următoarele:

- ameliorarea durerii şi a altor suferinţe în scopul îmbunătăţirii calităţii vieţii pacientului;
- acordarea asistenţei psihologice şi moral-spirituale;
- ajutarea pacientului să ducă un mod de viaţă activ maximal posibil;
- ajutarea apropiaţilor pacientului să facă faţă maladiei şi pierderii;
- asigurarea combinaţiei optimale a tratamentului medicamentos şi a altor măsuri, reieşind din experienţa clinică şi schimbul de informaţie între pacient, membrii familiei şi lucrătorii medicali;
- preţuirea vieţii şi perceperea decesului drept un proces natural.

Echipa de îngrijire paliativă (ÎP) "Palliative care" înseamnă 50% medicină, în rest, îngrijire propriu-zisă, plus suport psihosocial şi spiritual. Pentru îngrijirea paliativă şi obţinerea unor rezultate satisfăcătoare se lucrează în echipă multidisciplinară. Structura minimă a echipei este:

- medic – liderul echipei;
- asistent medical – element de bază în executarea serviciilor de ÎP;
- asistent social;
- dietolog – rezolvă probleme de alimentaţie pe perioada ÎP;
- psiholog;
- preot/cleric;
- voluntari şi alt personal cu experienţă clinică sau educaţională corespunzătoare, în funcţie de necesităţile pacientului.

Pacientul şi familia sa, ca unitate de ÎP, este nucleul, în jurul căruia gravitează diferite domenii ale ÎP. ÎP se va efectua cu respectarea principiilor

de precauţie ce minimalizează riscul contaminării la contact cu sângele şi alte lichide biologice, deoarece toate aceste lichide se consideră potenţial infecţioase şi trebuie să fie prelucrate şi nimicite prin utilizarea continuă a unor metode simple.

14. PROFILAXIA TRANSMITERII MATERNO-FETALE A INFECŢIEI CU HIV

OMS propagă o strategie complexă de prevenire a infecţiei HIV la nou-născuţi şi copii mici, care constă din:

1. profilaxia primară a infecţiei HIV;
2. prevenirea sarcinilor nedorite la femeile cu infecţia HIV;
3. prevenirea transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV;
4. acordarea tratamentului, asistenţei şi susţinerii mamelor HIV- infectate şi familiilor lor.

Infecţia HIV poate fi transmisă de la o mamă infectată către fătul său în timpul: I. sarcinii (5-10%); II. intrapartum (10-20%); III. postpartum - prin alăptare la sân (5-20%).

Testarea HIV trebuie să fie benevolă. Femeia urmează să accepte în scris, având şi posibilitatea de a renunţa la testare. În timpul testării este obligatorie consilierea femeii. Identificarea HIV infectării la gravide are următoarele beneficii: I. luarea unei decizii informate vizavi de reproducere; II. prevenirea transmiterii HIV copilului şi partenerului; III. ameliorarea îngrijirii medicale şi sociale.

În lipsa oricărei intervenţii circa 20%-45% din copii născuţi de la mame HIV-infectate vor fi infectaţi. Prin administrarea terapiei antiretrovirale, a operaţiei cezariene de plan şi evitării alăptării riscul transmiterii poate fi diminuat la mai puţin de 2%.

La gravidele HIV-infectate trebuie discutate intervenţiile:

I. terapia ARV administrată mamei şi copilului;

II. modalitatea de naştere;

III. evitarea alăptării.

Gravidele HIV-pozitive trebuie să fie menajate de către o echipă multidisciplinară (medic de familie, asistenta perinatală/moaşă, obstetrician-ginecolog, infecţionist, asistent social). Medicul infecţionist va fi specialistul de referinţă.

Se evitată amniocenteza sau alte proceduri invazive (amnioscopie, cerclaj al colului uterin, biopsie a corionului). Dezvoltarea fătului şi evoluţia sarcinii se monitorizează conform ghidului şi Carnetului Medical Perinatal. Infecţia HIV în sine nu este o indicaţie pentru testarea fetală aparte.

În urma studiilor nu au fost semnalate diferențe de evoluție a infecției și nici accelerarea evoluției infecției HIV în legătură cu sarcina. Graviditatea are o acțiune nesemnificativă asupra evoluției infecției HIV la femeile cu forma asimptomatică sau cu infecție recentă, dar este posibil, că, în stadii tardive ale maladiei, ea să accelereze evoluția bolii. Conform datelor existente în țările dezvoltate, infecția HIV nu exercită nici o acțiune semnificativă asupra evoluției sarcinii sau anumite complicații.

Decizia definitivă referitoare la modalitatea de naștere femeia trebuie s-o ia după testarea la ARN HIV, la termenul de 36 de săptămâni și după consilierea cu medicul privind beneficiile și riscurile operației cezariene și nașterii naturale. La nașterea naturală trebuie evitate intervențiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului și epiziotomia.

MOMENTE-CHEIE ALE TRATAMENTULUI ARV LA GRAVIDE ȘI NOU-NĂSCUȚI

I. Tratament ARV pentru gravide HIV infectate care <u>necesită</u> tratament pentru propria sănătate

Criteriu de administrare a terapiei ARV:

- □ toate gravidele cu CD4+ $\leq$ 350 celule/m^3
- □ toate gavidele în stadiul clinic 3 sau 4, fără a ține cont de nivelul celulelor CD4+.

Când se administrează terapia ARV la gravide:

- □ cât mai curând posibil

Scheme ARV pentru tratamentul de prima linie:

- □ AZT + 3TC + NVP sau
- □ AZT + 3TC + EFV sau
- □ TDF + 3TC (sau FTC) + NVP sau
- □ TDF + 3TC (sau FTC) + EFV

La gravidele HIV+TB coinfecție:
- AZT + 3TC + EFV sau TDF + 3TC (sau FTC) + EFV

La gravidele cu Hb<7g/dL:
- TDF + 3TC (sau FTC) + NVP sau TDF + 3TC (sau FTC) + EFV

La gravidele HIV+HVB coinfecție:
- TDF + 3TC (sau FTC) + EFV sau TDF + 3TC (sau FTC) + NVP

Pacientele care planifică graviditatea:
- AZT + 3TC + NVP sau TDF + 3TC (sau FTC) + NVP

Profilaxia nou-născutului:

Toți nou-născuții cu sau fără alimentare la sân:

- □ NVP sau AZT la naștere (primele 6-12 ore) și timp de 4-6 săptămâni.

II. Tratament ARV pentru gravide HIV infectate care <u>nu necesită</u> tratament pentru propria sănătate
Când se administrează profilactic ARV la gravide: □ începând cu săptămâna a 14-a de graviditate;
Scheme ARV la gravide: **<u>Opțiunea A</u>:** □ AZT pe perioada gravidității plus sd-NVP + AZT + 3TC în perioada travaliului și nașterii plus □ AZT + 3TC timp de 7 zile postnatal (se permite omitera sd-NVP și AZT + 3TC, dacă AZT a fost administrat >4 săptămâni în perioada antenatală Atunci profilaxia cu AZT va fi stopată după naștere). **<u>Opțiunea B</u>:** □ AZT + 3TC + LPV/r sau □ AZT + 3TC + ABC sau □ AZT + 3TC + EFV sau □ TDF + 3TC (sau FTC) + EFV Tratamentul cu 3 ARV se continuă și în perioada postnatală, până la o săptămână de la ultima expunere la alimentarea la sân.
Profilaxia nou-născutului: **<u>Opțiunea A</u>:** Nou-născuții alimentați la sân: □ NVP de la naștere până la o săptămână de la ultima expunere. Nou-născuții fără alimentare la sân: □ NVP sau sd-NVP + AZT timp de 4-6 săptămâni. **<u>Opțiunea B</u>:** Toți nou-născuții cu sau fără alimentare la sân: □ NVP sau AZT la naștere (primele 6-12 ore) și timp de 4-6 săptămâni.

Conform Ghidului Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA (Chișinău, 2010), tratamentul profilactic ARV la gravide se instituie începând cu săptămâna a 24-a de graviditate. În practica medicală se întâlnesc următoarele scenarii clinice:

Scenariul 1. Gravide HIV-pozitive care nu au primit anterior tratament antiretroviral şi nici nu necesită acum pentru propria sănătate		Durata tratamentului
Gravida – începând cu săptămâna a 24-a de sarcină până la expulzia fătului.	- Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg + (Lopinavir/Ritonavir-3 capsule câte 133/33 mg sau 2 pastile câte 200/50 mg sau Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg, sau Nelfinavir 1250 mg) la fiecare 12 ore până la expulzia fătului.	După naştere tratamentul ARV profilactic se anulează
Copilul:	- sirop Zidovudina 4 mg/kg la fiecare 12 ore.	7 zile, începând cu primele 8 ore după naştere.

De reţinut:

- Dacă mama a primit în timpul sarcinii profilaxia cu ARV mai puţin de 4 săptămâni, copilul trebuie să primească Zidovudină timp de 4 săptămâni.
- Prematurilor li se indică Zidovudina în doză de 2,0 mg/kg per os.
- 1 ml sirop Zidovudină conţine 10 mg de substanţă activă.

Scenariul 2. Gravide HIV-pozitive care nu au primit anterior tratament antiretroviral şi acum necesită şi pentru propria sănătate.		Durata tratamentului
Gravida indiferent de perioada de gestaţie:	- Dacă nivelul CD4+<200 celule/mm³, se indică Zidovudina 300 mg +Lamivudina 150 mg +Nevirapina 200 mg la fiecare 12 ore - Dacă nivelul CD4+>200 celule/mm³, se indică Zidovudina 300 mg +Lamivudina 150 mg +Lopinavir/Ritonavir 3 capsule câte 133/33 mg sau 2 pastile câte 200/50 mg sau Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg sau Nelfinavir 1250 mg la fiecare 12 ore.	După naştere acest tratament va fi continuat toată viaţa
Copilul:	- sirop Zidovudina 4 mg/kg la fiecare 12 ore.	7 zile, începând cu primele 8 ore după naştere.

De reţinut:

- Dacă mama a primit în timpul sarcinii profilaxia ARV mai puţin de 4 săptămâni, copilul trebuie să primească Zidovudină timp de 4 săptămâni.
- Prematurilor li se indică Zidovudina în doză de 2,0 mg/kg per os.
- 1 ml sirop Zidovudină conţine 10 mg de substanţă activă.

Scenariul 3. Gravide HIV-pozitive la care sarcina a apărut pe parcursul tratamentului antiretroviral.	
Gravida:	- va continua schema ARV, dacă aceasta nu include Efavirenz; - dacă schema conţine Efavirenz, iar femeia se află în primul trimestru al sarcinii, Efavirenz poate fi înlocuit cu Lopinavir/Ritonavir 3 capsule câte 133/33 mg sau 2 pastile câte 200/50 mg sau Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg sau Nelfinavir 1250 mg sau cu Abacavir 300 mg Dacă CD4+<250 celule/ mm^3, poate fi prescrisă Nevirapina.
Copilul:	- sirop Zidovudina 4 mg/kg la fiecare 12 ore timp de o săptămână, începând cu primele 8 ore după naştere.

De reţinut:
- Prematurilor li se indică Zidovudina în doză de 2,0 mg/kg per os;
- 1 ml sirop Zidovudină conţine 10 mg de substanţă activă.

Scenariul 4. Gravide infectate cu HIV aflate în travaliu şi care nu au primit anterior tratament antiretroviral		Durata tratamentului
Gravida:	- în timpul naşterii: Zidovudina 300 mg la fiecare 3 ore până la expulzia fătului+Lamivudina 150 mg la începutul naşterii şi apoi la fiecare 12 ore, până la expulzia fătului+Nevirapina 200 mg - o singură dată, la începutul naşterii.	după naştere: Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg la fiecare 12 ore timp de 7 zile.
Copilul:	- sirop Zidovudină 4 mg/kg la fiecare 12 ore timp de 4 săptămâni + sirop Lamivudina 2 mg/kg la fiecare 12 ore timp de 4 săptămâni + sirop Nevirapină 2 mg/kg o singură dată; tratamentul se începe preferenţial în primele 8 ore după naştere, maximum – timp de 72 de ore după naştere.	sirop Zidovudină şi Lamivudina timp de 4 săptămâni, sirop Nevirapina o singură dată.

De reţinut:
- Prematurilor li se indică Zidovudina în doză de 2,0 mg/kg per os.
- Dacă mama nu a primit Nevirapină sau din momentul administrării Nevirapinei până la naşterea copilului au trecut mai puţin de 2 ore, copilului i se va administra Nevirapina 2 mg/kg imediat după naştere şi repetat la vârsta de 72 de ore.

- 1ml sirop Zidovudină, Lamivudină, Nevirapină conţine, respectiv, câte 10 mg de substanţă activă.
- Copilului i se va iniţia tratamentul antiretroviral respectând intervalul de 12 ore, dar şi ţinând cont de regimul zilei. Dacă copilul s-a născut noaptea, administrarea preparatelor ARV poate fi amânată până dimineaţă pentru a crea un regim optim de administare ulterioară.

Decizia cu privire la modul de naştere aparţine în final gravidei şi medicului obstetrician-ginecolog (apreciază prezenţa/absenţa contraindicaţiilor). Totuşi, la această decizie participă şi medicul infecţionist, specialist în infecţia cu HIV, de la centrul specializat respectiv, care va ţine cont de următoarele:

1. Dacă gravida a primit tratament antiretroviral şi în săptămâna a 36-a de gestaţie are nivelul ARN HIV<1000 copii/ml şi nu sunt indicaţii pentru operaţie cezariană, naşterea poate fi condusă pe cale naturală.
2. Dacă gravida a primit tratament antiretroviral, în săptămâna a 36-a de gestaţie are nivelul ARN HIV>1000 copii/ml şi nu sunt contraindicaţii pentru operaţie cezariană, se va finaliza sarcina prin efectuarea operaţiei cezariene programate la termenul sarcinii de 38 săptămâni.
3. Dacă în săptămâna a 36-a de sarcină nivelul ARN HIV nu este cunoscut, sarcina se va finaliza prin efectuarea operaţiei cezariene programate la termenul sarcinii de 38 săptămâni.

Scenariul 5. Nou-născuţi din mame care nu au primit tratament antiretroviral profilactic în timpul sarcinii sau intrapartum.	
Copilul:	- sirop Zidovudină 4 mg/kg la fiecare 12 ore timp de 4 săptămâni +Lamivudina 2 mg/kg la fiecare 12 ore timp de 4 săptămâni+Nevirapina 2 mg/kg o singură dată; tratamentul se începe preferenţial în primele 8 ore după naştere, maximum – timp de 72 de ore după naştere.

De reţinut:

- Prematurilor li se indică Zidovudina în doză de 2,0 mg/kg per os.
- Dacă mama nu a primit Nevirapină sau din momentul administrării Nevirapinei până la naşterea copilului au trecut mai puţin de 2 ore, copilului i se va administra Nevirapina 2 mg/kg imediat după naştere şi repetat la vârsta de 72 de ore.
- Dacă mama a primit tratament antiretroviral profilactic mai puţin de 1 lună, copilul trebuie să administreze sirop Zidovudină 4 mg/kg la fiecare 12 ore, timp de 4 săptămâni.
- Copilului i se va iniţia tratamentul antiretroviral respectând intervalul

de 12 ore, dar şi ţinând cont de regimul zilei. Dacă copilul s-a născut noaptea, administrarea preparatelor ARV poate fi amânată până dimineaţă pentru a crea un regim optim de administare ulterioară.

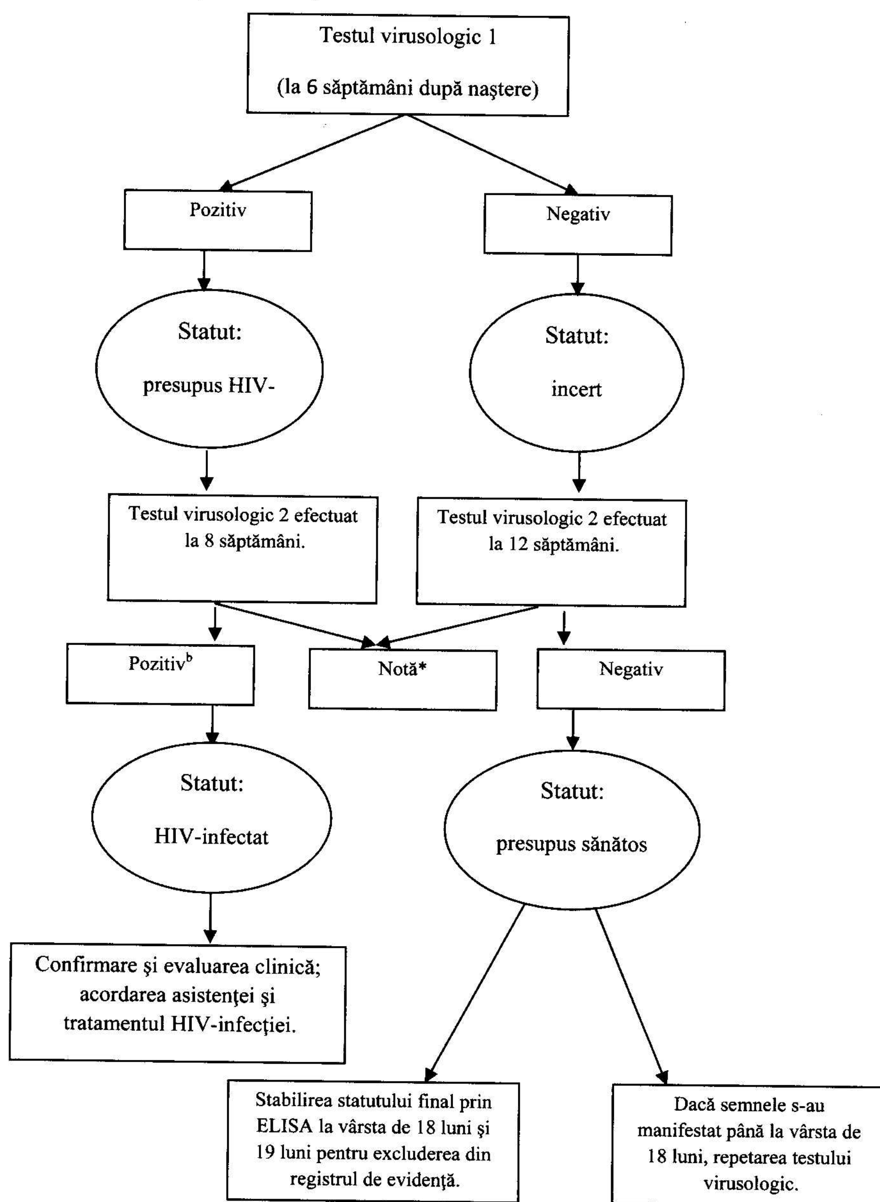
- 1 ml sirop Zidovudină, Lamivudină, Nevirapină conţine, respectiv, câte 10 mg de substanţă activă.

Gravida diagnosticată primar HIV+ în travaliu sau în perioada postnatală imediată
o Se recurge la tratamentul intranatal-postnatal al terapiei ARV din opţiunea A sau B pentru mamă şi nou-născut. o Dacă pacienta necesită tratament ARV pentru propria sănătate – schema de tratament va fi modificată în perioada postnatală în funcţie de necesitate. o Profilaxia cu 3 preparate ARV din opţiunea B necesită un timp mai îndelungat de administrare (6 săptămâni) pentru a obţine micşorarea semnificativă a încărcăturii virale materne. În asemenea caz este recomandată administrarea NVP nou-născutului de la naştere până la o săptămână de la ultima expunere la alimentarea la sân, pentru a-i putea oferi protecţie maximă.

Decizia privind continuarea TARV după naştere trebuie să fie luată în baza parametrilor clinici şi imunologici, deoarece, din cauza modificărilor fiziologice care apar în timpul sarcinii (majorarea volumului sângelui circulant – hemodiluţie), numărul limfocitelor CD4+ poate temporar să scadă, stabilizându-se după naştere.

Diagnosticul de laborator al infecţiei HIV la nou-născuţi.

Examinarea copilului la vârsta de 6 şi 12 săptămâni la ARN HIV şi la 18 şi 19 luni la anti-HIV.



Notă *: ÎV (RPL) va fi repetată la fiecare 2 săptămâni până când nu vor fi obţinute două rezultate consecutive fie pozitive, fie negative.

[b] Testul de confirmare este efectuat cu o mostră nouă.

Dacă reacţia de polimerizare în lanţ este inaccesibilă, se recomandă efectuarea analizei la anticorpii HIV la vârsta de 15–18 luni cu confirmarea ulterioară a rezultatului prin *Western blot.*

15. TESTE PENTRU VERIFICARE

15.1 Infecţia HIV. Etilogie, patogenie, epidemiologie, diagnostic de laborator, clasificare clinică

Selectaţi unul sau mai multe răspunsuri corecte.

1. **Indicaţi poziţia taxonomică a HIV:**
   a. familia Retroviridae;
   b. familia Papillomaviridae;
   c. familia Picornaviridae;
   d. genul Lentivirus;
   e. genul Oncovirus.

2. **Indicaţi enzimele ce intră în componenţa virusului HIV:**
   a. revertaza (transcriptaza inversă);
   b. neuraminidaza;
   c. adenilatciclaza;
   d. intregraza;
   e. proteaza.

3. **Indicaţi particularităţile structurale ale genomului HIV:**
   a. ADN dublucatenar inelar;
   b. ADN dublucatenar liniar;
   c. o catenă „-" de ARN;
   d. două catene „+" de ARN;
   e. o catenă „+" de ARN.

4. **Indicaţi infecţiile ce se asociază cu infecţia HIV:**
   a. toxocaroza;
   b. tuberculoza;
   c. difteria;
   d. izosporoza;
   e. toxoplasmoza.

5. **Indicaţi celulele care sunt distruse în rezultatul infectării cu HIV:**
   a. limfocitele Th (CD4+);
   b. limfocitele B;
   c. macrofagii;
   d. celulele microgliale cerebrale;
   e. celulele dendritice.

6. **Indicaţi celulele ce reprezintă rezervorul de HIV în organism:**
   a. epiteliociţii tractului respirator superior;
   b. macrofagii;
   c. celulele insulelor Langerhans;
   d. celulele microgliale cerebrale;
   e. celulele dendritice.

7. **Numiţi grupele de preparate utilizate în tratamentul infecţiei cu HIV:**
   a. inhibitorii proteazei;
   b. inhibitorii neuraminidazei;
   c. inhibitorii nucleozidici ai revertranspictazei;
   d. inhibitorii nenucleozidici ai revertranspictazei;
   e. inhibitorii legării pH-independente a virusului şi celulei.

8. **Termenii minimali de apariţie a anticorpilor după infectarea cu HIV:**
   a. 1 săptămână;
   b. 3 săptămâni;
   c. 4 săptămâni;
   d. 1 lună;
   e. 3 luni.

9. **Perioada ferestrei seronegative durează cel mai frecvent:**
   a. până la 2 luni;
   b. până la 3 luni;
   c. până la 6 luni;
   d. până la un an;
   e. 5 ani.

10. **Pentru screening-ul de laborator al infecţiei HIV se foloseşte:**
    a. PCR;
    b. imunoblotting-ul;
    c. analiza imunoenzimatică;
    d. reacţia de neutralizare;
    e. reacţia de fixare a complementului.

11. **În laboratorul de referinţă, pentru confirmarea HIV se utilizează:**
    a. PCR;
    b. reacţia de fixare a complementului;
    c. reacţia de neutralizare;
    d. imunoblotting-ul;
    e. RHAI.

12. **Diagnosticul definitiv de infecţie cu HIV se stabileşte în baza:**
a. examenului clinic;
b. depistării anticorpilor contra HIV prin imunoblotting;
c. depistării anticorpilor la HIV prin AIE în laboratorul de screening;
d. depistării scăderii absolute a nivelului de limfocite CD4+;
e. depistării p24 prin imunoblotting.

13. **Afectarea sistemului imun în infecţia HIV se caracterizează prin:**
a. diminuarea numărului de limfocite T;
b. dereglarea funcţiei limfocitelor B;
c. dereglarea funcţiei killerilor naturali;
d. scăderea numărului de neutrofile;
e. apoptoză.

14. **Celulele-ţintă pentru virusul HIV sunt:**
a. monocitele;
b. B-limfocitele;
c. celulele natural ucigaşe;
d. limfocitele CD4+;
e. limfocitele CD8+.

15. **Căile de transmitere a infecţiei HIV sunt:**
a. parenterală;
b. sexuală;
c. verticală;
d. alimentară;
e. prin aerosol.

16. **Cel mai exact indice de prognostic pentru infecţia HIV este:**
a. leucoopenia;
b. limfopenia;
c. pancitopenia;
d. scăderea nivelului de limfocite-CD4+;
e. nivelul cresut de limfocite CD8+.

17. **Confirmarea de laborator a infecţiei HIV se face prin:**
a. depistarea în serul pacientului a anticorpilor HIV prin metoda imunoenzimatică;
b. descreşterea concentraţiei limfocitelor CD4+;
c. depistarea în serul pacientului a anticorpilor HIV prin metoda Western(imuno-)-blot;
d. hipergamaglobulinemia;
e. depistarea p24 în serul sanguin.

18. Conform clasificării CDC, 1993, din categoria C a infecţiei HIV fac parte bolnavii cu următoarele boli indicatoare:
a. pneumonia cu P.jiroveci;
b. sindromul Wasting;
c. candidoza orofaringiană;
d. neuropatie periferică;
e. toxoplasmoza cerebrală.

19. La maladiile indicatoare de SIDA se referă:
a. sarcomul Kaposi;
b. pneumonia pneumocistică;
c. pneumonia stafilococică;
d. candidoza intestinală, a tractului respirator şi urinar;
e. pneumonia bacteriană repetată peste 2 ani.

20. Actualitatea HIV-infecţiei este determinată de:
a. răspândirea pandemică a infecţiei-HIV;
b. letalitatea de aproape 100% a infectaţilor fără TARV;
c. infectarea, în primul rând, a persoanelor de vârstă înaintată;
d. lipsa tratamentului eficace care ar permite obţinerea eliminării definitive a virusului;
e. acumularea purtătorilor de infecţie HIV în populaţia umană.

21. Cei mai mulţi infectaţi cu HIV sunt în:
a. America Centrală;
b. America de Nord;
c. Africa subsahariană;
d. Asia de Sud-Est;
e. Europa de Est şi Asia Centrală.

22. HIV se menţine în mediul extern timp de:
a. câteva minute;
b. câteva ore;
c. câteva zile;
d. câteva săptămâni;
e. câteva luni.

23. Concentraţia maximală HIV se conţine în:
a. urină;
b. salivă;
c. sânge;
d. laptele matern;
e. secretul vaginal.

24. **HIV poate fi depistat în:**
a. salivă;
b. secretul vaginal;
c. secretul glandelor sudoripare;
d. spermă;
e. urină.

25. **Doza infectantă de HIV în sânge este de:**
a. 1,0 ml;
b. 0,5 ml;
c. 0,1 ml;
d. 0,01 ml;
e. 0,001 ml.

26. **Conatminarea de la un HIV infectat este posibilă prin:**
a. alăptare;
b. transplant biologic;
c. contact sexual;
d. consumul apei din apeduct;
e. strângere de mână.

27. **Contribuie la infectarea cu virusul HIV:**
a. promiscuitatea;
b. contacte sexuale cu utilizarea prezervativului;
c. aflarea într-o încăpere cu sursa de infecție;
d. contacte sexuale în timpul ciclului menstrual;
e. utilizarea în comun de către consumatorii de droguri a instrumentarului injectabil.

28. **Riscul infectării la un contact sexual cu un HIV-infectat constituie:**
a. 0,1-1%;
b. 5%;
c. 10%;
d. 50%;
e. 100%.

29. **Probabilitatea infectării unui pacient recipient de sânge HIV-infectat este de:**
a. 10%;
b. 50%;
c. 75%;
d. 80%;
e. 100%.

30. **Anticorpii către HIV apar în perioada de:**
a. incubare;
b. afectare primară;
c. latentă;
d. infecţii oportuniste;
e. terminală.

31. **Perioada de fereastră serologică în infecţia-HIV durează:**
a. până la 3 luni;
b. până la 6 luni;
c. până la 9 luni;
d. un an;
e. 10 ani.

32. **Semnul clinic cel mai timpuriu în infecţia HIV este:**
a. scăderea ponderii corporale;
b. diareea îndelungată;
c. limfoadenopatia generalizată;
d. sarcomul Kaposi;
e. sindromul mononucleozic.

33. **Pentru confirmarea de laborator a infecţiei HIV se utilizează:**
a. ELISA;
b. PCR;
c. RHAI;
d. RN;
e. Western-Blot.

RĂSPUNSURI CORECTE:

1. a,d
2. a,d,e
3. d
4. b,d,e
5. a,d
6. b,c,e
7. a,c,d,e
8. b
9. b
10. c
11. a,d
12. b
13. a,b,c,e
14. a,b,c,d
15. a,b,c
16. d
17. c
18. a,b,e
19. a,b,c,d
20. a,b,d,e
21. c
22. c
23. c
24. a,b,c,d,e
25. c
26. a,b,c
27. a,d,e
28. a
29. e
30. b
31. a
32. e
33. b,e

CAZURI CLINICE

Cazul 1

În laboratorul de testare anonimă la HIV s-a adresat un tânăr, care a avut cu 2 săptămâni în urmă un act sexual neprotejat cu o femeie care, după cum s-a depistat ulterior, își administra intravenos droguri. Rezultatul analizei a fost negativ.

Se poate afirma că tânărul nu este infectat cu HIV? Argumentați răspunsul.

Cazul 2

Examenul primar de dispensarizare a unei gravide la a șasea săptămână de sarcină a indicat rezultatul negativ la HIV. Examenul secundar la trei luni de sarcină a depistat anticorpi la HIV. Femeia a divorțat de tatăl viitorului copil la scurt timp după ce s-a stabilit că este însărcinată. Ea neagă orice contact sexual după divorț. Cercetarea epidemiologică a stabilit că fostul ei soț era luat la evidență ca infectat cu HIV și a ascuns acest fapt în mariaj. Argumentați, în baza cunoștințelor despre răspunsul imun la HIV, prin ce se explică rezultatul negativ la primul examen. Stabiliți probabilitatea de naștere a unui copil infectat cu HIV și termenul exact de stabilire a infecției cu HIV la copil.

Cazul 3

La stația de transfuzie a sângelui la donatorul N, de 29 de ani, au fost depistați anticorpii către HIV în ELISA. Ce urmează a fi întreprins?

15.2 Infecția HIV. Evoluție clinică, tratament și profilaxie

Testare

Alegeți unul sau câteva răspunsuri corecte.

1. Debutul infecției HIV se caracterizează prin:

a. creșterea nivelului de viremie;
b. acutizarea infecțiilor oportuniste;
c. scăderea rapidă a cantității de limfocite-B;
d. scăderea rapidă a cantității de limfocite CD4+;
e. pancitopenie.

2. În infecţia HIV pot fi afectaţi:

a. rinichii (insuficienţa renală acută);
b. inima (miocardita, pericardita, endocardita, aritmiile);
c. sistemul hematopetic (pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia);
d. sistemul oftalmic (retinita prin cytomegalovirus, chorioretinita prin toxoplasmă);
e. encefalul (limfoma encefalică).

3. Lezarea căilor respiratorii în infecţia HIV poate fi cauzată de:

a. tuberculoză;
b. afectarea pulmonară de origine micobacteriană;
c. pneumonia limfoidă interstiţială;
d. pneumonia pneumocistică progresivă;
e. histoplasmoza pulmonară.

4. Dezvoltarea infecţiilor oportuniste în HIV este cauzată de:

a. hepatocitoliză;
b. dereglarea procesului de formare de anticorpi;
c. descreşterea nivelului de limfocite CD4+;
d. descreşterea nivelului de anticorpi secretorii;
e. dereglarea „decelării" antigenelor heterogeni de către sistemul macrofagal.

5. Sindromul retroviral acut (mononuleozic) include:

a. febră;
b. icter;
c. eritem maculo-papulos;
d. stomatită, esofagită;
e. limfomonocitoză şi neutropenie.

6. Semnele-indicatoare ale necesităţii investigării la HIV sunt:

a. diaree de etiologie neidentificată de peste o lună de zile;
b. polilimfoadenopatie bilaterală permanentă a 2 şi mai multe grupuri (cu excepţia grupului inghinal);
c. febră permanentă, de etiologie neidentificată de peste o lună de zile;
d. migrenă;
e. infecţia micobacteriană primar depistată.

7. Tratamentul HIV-infecţiei include:

a. citostatice;
b. medicamente antiretrovirale;
c. medicamente antibacteriene;
d. medicamente antifungice;
e. imunomodulatoare.

8. Encefalopatia la infectaţii HIV se caracterizează prin:

a. demenţă progresivă;
b. dereglarea memoriei;
c. pierderea deprinderii de muncă;
d. sindromul Korsakov;
e. dereglarea funcţiei cognitive.

9. Afectări primare ale SNC în infecţia HIV se consideră:

a. meningita bacteriană;
b. sclerozarea diseminată;
c. encefalopatia;
d. idioţia;
e. abces embolic al encefalului.

10. În HIV candidoza este asociată afectării:

a. cavităţii bucale;
b. pulmonilor;
c. ficatului;
d. intestinului;
e. SNC.

11. Leucoplachia păroasă a limbii la infectaţii-HIV este asociată cu activarea de:

a. herpes simplex;
b. citomegalovirus;
c. virus herpetic tip 6;
d. virus Epstein-Bar;
e. herpes Zoster.

12. Indicaţii pentru schimbarea TARV sunt:

a. eşec virusologic (lipsa scăderii încărcăturii virale);
b. eşec imunologic;
c. eşec clinic;
d. complianţă joasă;
e. graviditatea.

13. Indicaţi schemele TARV nedorite:

a. tratamentul cu un singur ARV;
b. tratamentul cu două ARV;
c. tratamentul cu trei INRT;
d. stavudin+Didanozin;
e. efaverenţ la gravide.

14. Tratamentul infecţiei cu citomegalovirus la bolnavii HIV-infectaţi include:

a. retrovir;
b. interferon;
c. ganciclovir;
d. clotrimazol;
e. aciclovir.

15. HIV sub acţiunea spirtului etilic de 70° este neutralizat în decurs de:

a. secunde;
b. minute;
c. ore;
d. zile;
e. luni.

16. La nimerirea sângelui pacientului pe tegumentele integre ale lucrătorului medical, regiunea de contact trebuie:

a. ştearsă cu o meşă sterilă şi spălată sub apă curgătoare cu săpun;
b. ştearsă cu spirt de 70°;
c. prelucrată cu o soluţie de clorură;
d. spălată sub apă curgătoare cu săpun, uscată şi prelucrată cu spirt de 70°;
e. prelucrată cu spirt de 70° şi spălată sub apă curgătoare cu săpun de 2 ori.

RĂSPUNSURI CORECTE:

1. a,d
2. a,b,c,d,e
3. a,b,c,d,e
4. b,c,d,e
5. a,c,d,e
6. a,b,c,e
7. b,c,d
8. a,b,c,e
9. c,d
10. a,b,d
11. a
12. a,b,c,d,e
13. a,b,c,d,e
14. c
15. b
16. d

Cazuri clinice

Cazul clinic nr. 1

Bolnavul HIV-infectat s-a aflat timp de 3 ani la evidenţă la centrul SIDA. A refuzat tratamentul antiretroviral. A ignorat tratamentul profilactic primar al pneumocistozei. La ultima investigare de control (jumătate de an în urmă) limfocitele CD4+ erau 120/mm^3. În prezent s-a adresat cu acuze la „apariţia unor musculiţe în faţa ochilor", apariţia „ceţei în faţa ochiului drept". Oftalmologul a determinat scăderea acuităţii vederii din dreapta, pe retina ochiului drept - focare albicioase unice pe un fundal hiperemiat.

1. Ce maladie secundară a survenit?
2. Cum se va confirma infecţia oportunistă presupusă?

Cazul clinic nr. 2

Bolnavul de 35 ani s-a adresat la medicul de familie cu acuze la temperatura corporală de 37-37,8°C, mai frecvent seara, hipersuduraţie, slăbiciune, tuse cu spută, care s-a intensificat în ultimele luni. Un an în urmă a fost eliberat din penitenciar. Lucrează zidar. Roentghenografia cutiei toracice pune în evidenţă urme infiltrative pe stânga cu semne de distrucţie. La investigarea sângelui la anticorpii-HIV rezultatul s-a dovedit a fi pozitiv.

1. Ce va întreprinde medicul de familie?
2. Diagnosticul prezumptiv?
3. Ce investigaţii şi tratament vor fi întreprinse?

Cazul clinic nr. 3

Bolnavului de 23 de ani, internat în secţia de boli infecţioase cu febră de etiologie neclară şi exantem maculos, i s-a propus investigarea la HIV. Bolnavul a refuzat investigarea. Ce veţi întreprinde?

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ghid Naţional de tratament şi îngrijiri în infecţia HIV şi SIDA. Chişinău, 2009.
2. Victor Pântea, Constantin Spânu, Lucia Luca. Transmiterea materno-fetală a infecţiei HIV şi tratamentul profilactic. Chişinău, 2010.
3. Îngrijirea paliativă a pacienţilor cu HIV/SIDA. Standard. Chisinău, 2008.
4. Elisabeta Otilia BENEA, Adrian Streinu-Cercel. Managementul bolnavului cu infecţie HIV". Institutul Matei Bal. Bucureşti, 2001.
5. Streinu-Cercel A., Petrea S. Manual pentru îngrijirea copilului infectat cu HIV, RAA, IBI. Bucuresti, 2004.
6. Elisabeta Otilia Benea. Noţiuni generale despre HIV/SIDA. Educaţie medicală continuă la distanţă. www.hivabilitz.ro, www.raa.ro.
7. Societatea Clinică Europeană de SIDA (EACS). Ghid de Management Clinic şi Tratament pentru Adulţii Infectaţi cu HIV din Europa. www.europeanaidsclinicalsociety.org.
8. Societatea Clinică Europeană de SIDA (EACS). Ghid pentru Prevenirea şi Managementul Bolilor Metabolice în HIV. www.europeanaidsclinicalsociety.org.
9. WHO case definitions of HIV revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children, WHO, 2007.
10. WHO. Rapid advice: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants; June 2010.
11. WHO; Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents; Recommendations for a public health approach (2010 version).
12. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach: 2010 revision.
13. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access. Recommendations for a public health approach: 2010 revision.
14. MMWR. 1994 revised classification system for Human Immunodeficiency Virus infection in children less than 13 years of age. Vol. 43, No RR12; 01, 09/30/1994; www.cdc.gov/mmwr.
15. MMWR. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, vol. 41, no. 51; 961, 25/12/1992; www.cdc.gov/mmwr.

16. MMWR. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years – United States, 2008; December 5, 2008 / 57(RR10); 1-8; www.cdc.gov/mmwr.
17. MMWR. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics; September 4, 2009 / Vol. 58 / No. RR-11; www.cdc.gov/mmwr.
18. MMWR. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; April 10, 2009 / Vol. 58 / No. RR-4; www.cdc.gov/mmwr.
19. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 24, 2010; http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf.